



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**Estudio comparativo de dos tratamientos en
pacientes posquimioterapia que presentan neutropenia
y fiebre tratados con ceftazidima, filgastrim contra
ceftazidima, amikacina y filgastrim**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN URGENCIAS MEDICO QUIRÚRGICAS**

PRESENTA:

ENRIQUE VICENTE CHÁVEZ MARTELL

DIRECTORES DE TESIS

M. EN C. EVANGELINA MUÑOZ SORIA

Agradecimientos

Al Instituto Politécnico Nacional por creer en la necesidad de formar Médicos de Urgencias.

Al ISSSTE por brindarme la oportunidad de formarme como especialista en Urgencias y creer en este gran proyecto.

Al Dr. Enrique Elguero Pineda y a la M. en C. Evangelina Muñoz Soria por ser parte activa en mi formación como Médico de Urgencias, enseñarme en cada momento tanto en lo profesional como lo personal. Por creer en la necesidad de formar un buen Médico de Urgencias y ser el iniciador de este proyecto.

A mi Esposa Yensi Urrutia Angeles y a mi hijo Daniel Alexander Chávez Urrutia por su apoyo y comprensión.

A mis Padres Vicente Chávez Trejo y Graciela Martell Franco por creer en mí, por su apoyo incondicional. Sin su ayuda no podría llegar hasta donde estoy.

A mi hermana Nadia por siempre estar a mi lado y confiar en mí.

A mis compañeros Hector, Crystian y Mario, por apoyarme y compartir muchos momentos.

A todos aquellos que me ayudaron en mi formación.

Índice.

	Página
Acta de revisión de tesis	2
Carta de cesión de derechos	3
Agradecimientos	4
Índice	5
Glosario	6
Relación de cuadros y gráficas	7
Abreviaturas	8
Resumen	9
Summary	11
Introducción	13
Antecedentes	15
Justificación	42
Hipótesis	43
Objetivos	43
Material y método	44
Resultados	46
Discusión	55
Conclusiones	58
Recomendaciones y sugerencias para trabajos futuros	59
Bibliografía	60
Anexos	66

Glosario

Amikacina: Antibiótico semisintético, C₂₂H₄₃N₅O₁₃ derivado de la kanamicina, por lo general utilizado con sal sulfato.

Cáncer: Cualquier enfermedad caracterizada por formación de un tumor maligno o proliferación de células anaplasicas.

Ceftazidima: Es una cefalosporina de tercera generación considerada por algunos como antibiótico estratégico, pues es de los que se protegen del uso indiscriminado en el medio hospitalario. Se usa de forma controlada y se recomienda cuando se han transitado otros pasos en la política de antibiótico, y no se ha obtenido una respuesta adecuada.

Fiebre: Elevación de la temperatura corporal por encima de su valores normales en el ser humano por arriba de 38°C.

Filgrastim: El filgrastim es un factor estimulante de colonias de granulocitos humano producido mediante la tecnología de recombinación genética. El G-CSF es producido industrialmente por un *Escherichia coli* en el que se ha insertado el gen humano que codifica el G-CSF. La proteína obtenida, de un peso molecular de 18,800 daltons es idéntica a la proteína humana con la excepción del añadido de una única metionina en el extremo aminoterminal, necesario para que la proteína sea expresada por el E. coli. Además, a diferencia de la proteína natural, el filgrastim no está glicosilado.

Neutropenia: Disminución del número normal de neutrófilos por unidad de volumen de sangre periférica.

Quimioterapia: Prevención o tratamiento de una enfermedad mediante agentes químicos.

Relación de tablas y graficas

		Página
Tabla 1	Distribución de pacientes por grupo de edad y tipo de tratamiento.	46
Tabla 2	Tipo de cáncer por grupo de tratamiento.	47
Tabla 3	Principales complicaciones por grupo de tratamiento.	49
Tabla 4	Resultados en ambos grupos de estudio.	51
Tabla 5	Tipo de respuesta por grupo de tratamiento.	52
Grafica 1	Tipos de cáncer en el grupo A.	48
Grafica 2	Tipos de cáncer en el grupo B.	48
Grafica 3	Complicaciones que originaron fiebre y neutropenia en el grupo A.	49
Grafica 4	Complicaciones que originaron fiebre y neutropenia en el grupo B.	50
Grafica 5	Nivel de respuesta al tratamiento en los pacientes del grupo A.	53
Grafica 6	Nivel de respuesta al tratamiento en los pacientes del grupo B.	53
Grafica 7	Porcentaje de respuesta satisfactoria en ambos grupos de tratamiento.	54

Abreviaturas

Células por microlitro	Cel / μ l
Células por milímetro cúbico	Cel / mm ³
Microgramos por kilogramo día	Mg / Kg / Día
Microgramos por mililitro	Mg /ml
Microgramos por kilogramo	Mg / Kg
Fiebre y neutropenia sin foco infeccioso	NADIR

Resumen

En la última década se ha empleado la monoterapia contra terapia combinada en pacientes que presentan fiebre y neutropenia posquimioterapia. En este contexto se decidió realizar un estudio en el que se comparara el tratamiento con un antibiótico y con doble esquema de antibiótico; en ambos esquemas de tratamientos se usó un factor estimulador de colonias (filgastrim). El propósito del estudio fue mostrar que la monoterapia es igual de efectiva que el doble esquema de antibiótico en estos pacientes. El estudio se realizó en el Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE.

Para ello se diseñó un estudio comparativo de dos tratamientos aplicados en pacientes posquimioterapia que presentaron neutropenia y fiebre; los esquemas de tratamiento fueron: ceftazidima-filgastrim, contra ceftazidima-amikacina-filgastrim.

Para mostrar la eficacia de ambos esquemas de tratamiento, se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo, con intervención deliberada y controles concurrentes, doble ciego, del tipo ensayo clínico.

Se estudiaron de 44 pacientes divididos en dos grupos: A y B, de 22 pacientes cada uno. Las variables evaluadas fueron: género, edad, tipo de cáncer, complicaciones (infecciones), fiebre y neutropenia. La fiebre se evaluó, al inicio y al final del tratamiento y los neutrófilos al inicio y a los 7 días de tratamiento.

Ambos grupos estuvieron conformados por 9 hombres (40.9%) y 13 mujeres (59.1). El grupo A recibió tratamiento con filgastrim, amikacina y ceftazidima y el grupo B, filgastrim y ceftazidima.

El rango de edad en el grupo A, fue de 42 años, con una media de 66.8 y en el grupo B, fue de 59 años, con una media de 59.4 años.

Los principales tipos de cáncer observados fueron: Ca de mama, Linfoma No Hodgking, Linfoma de Hodgking y Cáncer pulmonar, en el grupo A y B

respectivamente. y las principales complicaciones que originaron fiebre y neutropenia fueron Síndrome diarreico, NADIR y Neumonía.

Las características fundamentales de los pacientes participantes en el estudio fueron: fiebre y neutropenia posquimioterapia.

En el análisis estadístico se utilizaron: media aritmética y desviación estándar para las variables temperatura y número de neutrófilos, y proporciones, para variables cualitativas como tipo de cáncer y complicaciones que dieron origen a la fiebre. Se realizaron pruebas de hipótesis de diferencia de promedios para muestras independientes y pareadas (*t de Student para muestras independientes* y *para muestras pareadas*), en las variables: temperatura y neutrófilos, y pruebas de hipótesis de diferencia de proporciones para las variables: nivel de respuesta al tratamiento y defunción. La significancia estadística se estableció con un alfa de 0.05.

Los resultados mostraron incremento de neutrófilos (valor $p= 0.001$) en ambos grupos al final del tratamiento respecto al inicio del mismo, esto es, la diferencia de promedios antes y después del tratamiento fue estadísticamente significativa. La misma prueba (*t pareada*) fue realizada a la variable temperatura, antes y después del tratamiento en ambos grupos, obteniéndose un valor $p = 0.003$, lo que muestra una disminución diferencial de temperatura estadísticamente significativa en ambos grupos, al final del tratamiento respecto al inicio. Lo cual sugiere una efectividad similar de ambos tratamientos.

La *t* de Student para muestras independientes aplicada a las variables temperatura y neutrófilos en ambos grupos de tratamiento, mostró diferencias no significativas, lo cual se puede interpretar que ambos tratamientos fueron similares en su efectividad.

A la variable nivel de respuesta al tratamiento (satisfactoria y defunción) se le realizó una prueba de hipótesis de diferencia de proporciones entre ambos grupos, la cual no presentó significancia estadística.

Summary.

In the last decade alone has been used against combination therapy in patients with fever and neutropenia postchemotherapy. In this context it was decided to conduct a study that compared treatment with an antibiotic and antibiotic dual schema, in both treatment schemes will use a colony-stimulating factor (filgrastim). The purpose of this study was to show that monotherapy is as effective as the dual scheme of antibiotic in these patients. The study was conducted at the Hospital Adolfo López Mateos ISSSTE. To do this we designed a comparative study of two treatments applied to patients postchemotherapy neutropenia and fever treatment regimens were: ceftazidime-filgrastim, against ceftazidime-amikacin-filgrastim. To show the effectiveness of both treatment schedules, they made a longitudinal, prospective, comparative, involving deliberate and concurrent controls, double-blind clinical trial type. We studied 44 patients divided into two groups: A and B of 22 patients each. Variables evaluated were: gender, age, type of cancer, complications (infection), fever and neutropenia. The fever was evaluated at the beginning and end of treatment and neutrophils at baseline and at 7 days of treatment.

Both groups were comprised of 9 men (40.9%) and 13 women (59.1). Group A received treatment with filgrastim, amikacin and ceftazidime and group B, filgrastim and ceftazidime. The age range in group A, was 42 years, with an average of 66.8 and in group B, was 59 years, with an average of 59.4 years. The main types of cancer observed were: Ca breast, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma and lung cancer in group A and B respectively. and major complications that led Syndrome fever and neutropenia were diarrhea, pneumonia and NADIR. The fundamental characteristics of the patients participating in the study were fever and neutropenia postchemotherapy. In the statistical analysis were used: the arithmetic mean and standard deviation for the variables temperature and number of neutrophils, and proportions for qualitative variables such as type of cancer and complications that led to the fever. Tests were conducted mean difference hypothesis for independent and

paired samples (t test for independent samples and paired samples) in the variables: temperature and neutrophils, and hypothesis testing of difference between proportions for the variables: level of response to treatment and death. Statistical significance was established with an alpha of 0.05. The results showed increased neutrophils ($p= 0.001$) in both groups after the treatment relative to the start of it, that is, the mean difference before and after treatment was statistically significant. The same test (paired t) was performed under variable temperature, before and after treatment in both groups, yielding a $p= 0.003$, showing a decrease of temperature difference statistically significant in both groups after the treatment compared to home. This suggests similar effectiveness of both treatments. The t-test for independent samples applied to the variables temperature and neutrophils in both treatment groups showed no significant differences, which can be interpreted that both treatments were similar in their effectiveness. The variable level of response to treatment (success and death) underwent a test of hypothesis of difference of proportions between groups, which did not present statistical significance.

Introducción

El cáncer se ha convertido en nuestros tiempos como la segunda causa de muerte en México. Con un total de 180, 445 pacientes egresados de los servicios médicos por urgencias oncológicas a nivel nacional y un total de 17,311 defunciones anuales por esta causa. Lo cual infiere un incremento en la demanda de estos pacientes en los servicios de urgencias. La fiebre y la neutropenia es la primera causa de internamiento de los pacientes posquimioterapia por lo que es de suma importancia establecer el tratamiento.

Recientemente la monoterapia con ceftazidima se ha considerado como equivalente a la terapia combinada como tratamiento inicial en pacientes con fiebre y neutropenia. Tanto la monoterapia como la terapia combinada presentan las mismas tasas de éxito. Sin embargo la monoterapia terapia presenta menor riesgo de toxicidad orgánica y complicaciones; 8% en la monoterapia contra un 20% en la terapia combinada.

En consecuencia se diseñó un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo con intervención deliberada, controles concurrentes y doble ciego, tipo ensayo clínico sobre la eficacia de los dos tratamientos: monoterapia (un antibiótico) y doble esquema de antibiótico (terapia combinada), en 44 pacientes con fiebre y neutropenia posquimioterapia ingresados en el servicio de urgencias. La asignación a cada uno de los tratamientos se realizó de manera aleatorizada, siendo el tamaño de muestra de 22 pacientes en cada grupo de tratamiento. En ambos grupos se uso el factor estimulador de colonias. Los esquemas de tratamiento aplicados fueron: Ceftazidima-Filgastrim, contra Ceftazidima-Amikacina-Filgastrim. Con los resultados obtenidos se puede considerar que la terapia con Ceftazidima-Filgastrim es igual de efectiva que la terapia con Ceftazidima-Amikacina-Filgastrim en los pacientes que presentaron fiebre y neutropenia posquimioterapia, reafirmandose la hipótesis de trabajo planteada.

Durante el estudio fallecieron 6 pacientes: 4 en el grupo A y 2 en el grupo B. no se presentó ningún efecto secundario al tratamiento; en ambos tratamientos la fiebre desapareció al tercer día; los pacientes que presentaron leucocitos

mayores a 1000 tuvieron una recuperación al tercer día en ambos tratamientos, así mismo los que tuvieron leucocitos menores a 100 murieron tal y como lo describe la literatura revisada.

Antecedentes

La infección es causa frecuente de muerte en el paciente inmunodeficiente. Diversos factores pueden contribuir a un incremento de la susceptibilidad a la infección en pacientes con cáncer.

Son factores importantes:

1. Desnutrición y caquexia.
2. Disfunción del sistema nervioso central.
3. Granulocitopenia.
4. Alteración de la inmunidad humoral y producción de anticuerpo, como en la leucemia linfocítica crónica o en el mieloma múltiple.
5. Alteración de la inmunidad celular, como en el linfoma de Hodgking y otros linfomas.
6. Susceptibilidad a infecciones neumocócicas graves después de esplenectomía.
7. Reactivación de tuberculosis con tratamiento
8. Tratamiento simultaneo de glucocorticoides
9. Septicemia entérica polimicrobiana por la entrada de microorganismos al intestino; carcinoma de colon o daño a la mucosa por quimioterapia.
10. Infecciones nosocomiales transmitidas por medio de transfusiones de sangre y hemoderivados.
11. Inmunosupresión y mielosupresión de la quimioterapia.
12. Cateterización permanente.

Los pacientes que tienen un recuento absoluto de neutrófilos de 500 o menos, y fiebre de mas de 38.5 °C en una ocasión, o superior a 38°C en dos o tres ocasiones, representa una urgencia médica auténtica. Aunque solo entre el 60% a 80% de los pacientes neutropénicos con fiebre se demuestra la etiología infecciosa por cultivos, o mediante la evaluación clínica (en el porcentaje restante se presume que la fiebre es secundaria al propio proceso

maligno o a su tratamiento). El médico de urgencias debe partir del supuesto que la etiología es infecciosa y proceder como corresponde: con la obtención rápida de cultivos y el inicio de antibióticos adecuados. La septicemia es peligro de muerte, no obstante la infección antimicrobiana específica, puede ser de progresión rápida, y producir choque y daño irreversible a órganos terminales. En estos pacientes se recomienda la restauración de la euvolemia y el uso de antibióticos bactericidas de espectro amplio. Es importante tener en cuenta la sensibilidad del paciente a bacterias institucionales locales, cuando se seleccionen los antibióticos específicos.

Entre las combinaciones de uso frecuente se encuentra un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación (1).

El riesgo de infección es inversamente proporcional al recuento absoluto de neutrófilos cuando este es menor de 100 cel/ μ l el riesgo aumenta, sin embargo, el riesgo disminuye a la mitad cuando el recuento absoluto de neutrófilos es de 100 y 500 cel/ μ l y se reduce todavía a la mitad cuando el recuento se sitúa entre 500 y 1000 cel/ μ l . Así mismo se reduce cinco veces más cuando éste alcanza valores entre 1000 y 1500cel/ μ l. Sin embargo a partir de un recuento absoluto de neutrófilos de 1500 cels/ μ l no se observa mayor disminución del riesgo de infección.

Los pacientes que presentan neutropenia inducida por quimioterapia desarrollan infecciones por Gram negativos (40%) como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*, y por Gram positivos (56%) como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Coagulasa negativos*, *Streptococcus pneumoniae* y del grupo de streptococo viridians.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON FIEBRE NEUTROPÉNICA

CARACTERÍSTICAS	PORCENTAJE DE EPISODIOS
Fiebre indeterminada	48%
Infección Documentada	
Sepsis	13%
Neumonía	11%
Infección en cabeza, ojos, nariz, oídos y garganta	9%
Celulitis	5%
Infecciones gastrointestinales	4%
Infecciones genitourinarias	4%
Otras infecciones	6%
Total	52%

El uso empírico de antibióticos de amplio espectro disminuye la mortalidad en forma importante en estos pacientes. Ambos tratamientos: con doble esquema de antibiótico 97% y un solo antibiótico 96% alcanzaron altas tasas de éxito en pacientes con fiebre indocumentadas sin que se hiciera necesario modificar, por norma general, el régimen inicial adoptado.

En el año 2005, se evaluó el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos en la terapia empírica de antibióticos de amplio espectro, con el objetivo de reducir la duración y la granulocitopenia en pacientes que presentan fiebre y neutropenia.

Los factores estimuladores acortan la duración de la neutropenia y aceleran la recuperación de los episodios febriles neutropénicos. Cuando se inyectan subcutáneamente por 10 a 14 días consecutivos posterior a la quimioterapia aumenta los niveles $>10 \times 10^6$ neutrófilos/ μL .

El interrogatorio y el examen físico del paciente deben ser realizados de forma sistemática y cuidadosa. Es importante conocer la fecha del último ciclo de

quimioterapia debido a que la cantidad mínima del recuento de granulocitos se produce aproximadamente 14 días después de la quimioterapia. Si se controla el recuento absoluto de granulocitos, el tipo de cáncer o quimioterapia, no parecen aumentar el riesgo de infección en el paciente. Esto determina que la historia y el examen físico deban de ser meticulosos. Es obligatorio el examen de la piel, área perirrectal, zonas de infección de catéteres, cavidad bucal y orofaríngea, oídos y mamas.

La neutropenia en pacientes con cáncer ha presentado una consistente relación con la infección. En particular con fiebre y conteo bajo de neutrófilos, menos de 500cell/mm³ recomendando de inmediato la hospitalización e inicio de antibióticos de amplio espectro. La duración del tratamiento en infecciones, depende de si el paciente permanece neutropénico o no. Si el recuento absoluto de neutrófilos sube más allá de 500cel/μl y el paciente no desarrolla episodios febriles sin que existan evidencias de infección es suficiente con 7 a 10 días con antibiótico parenteral. Algunos autores preconizan el cese de la terapia antibiótica si la infección se resuelve y el paciente permanece afebril, sin signos de inflamación o ulceración de mucosas durante dos semanas, debiendo ser sometido a estrecha vigilancia.

Si el paciente permanece febril, deberán seguir empleándose antibióticos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ascienda por arriba de 500 cel/μl, y el paciente presente una clara mejoría clínica (2).

El régimen de terapéutica empírica para el inicio de tratamiento para fiebre y neutropenia puede ser recomendado de acuerdo al tipo y susceptibilidad de los patógenos. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda en los pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia, iniciar con la monoterapia (cefepime, maxipime o ceftazidima) o carbapenem, imipenem o meropenem o terapia combinada con un aminoglucósido (3).

La neutropenia ha sido reconocida por más de 40 años como un factor significativo de riesgo para desarrollar infecciones en el paciente con cáncer. La neutropenia es definida con el conteo de neutrófilos <500cells/mm³ o conteo menor de <1000cell/mm³ con mayor predicción de enfermedad en el

conteo inferior a 500cell/mm³. El incremento en la duración de la neutropenia esta asociada con el incremento de riesgo. La fiebre es generalmente definida como $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o a temperaturas mayores a 38°C por largas horas. El estándar en el tratamiento de los pacientes con fiebre y neutropenia incluye la hospitalización y el inicio de antibióticos de amplio espectro (4).

La mayor consecuencia de fiebre y neutropenia es la muerte por sepsis. La muerte usualmente es causada por bacterias Gram Negativas, posteriormente por hongos y enfermedades virales. Otras consecuencias adversa incluyen complicaciones del tratamiento medico como son hipotensión, alteraciones del estado mental, compromiso respiratorio y disfunción renal (5).

El uso empírico de antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de las infecciones de los pacientes con fiebre y neutropenia ha reducido la mortalidad desde su primera introducción 30 años atrás; múltiples estudios han presentado la eficacia de usar un antibiótico antipseudomona B-lactamico en combinación con aminoglucósidos. Algunas guías identifican el microbio causal para el cambio de régimen de antibiótico. Es necesario optimizar el tratamiento establecido para presentar menores efectos adversos y menores costos (6).

En un estudio realizado en 399 pacientes adultos con episodios consecutivos de infecciones y tumores sólidos, evaluados durante 26 meses; en 30 días la mortalidad fue de 32% en tumores sólidos, de 33% en linfoma y 29% en los pacientes con neutropenia. La leucemia aguda y el trasplante de médula ósea predominaron en el grupo con neutropenia. Los pacientes no neutropénicos presentaron alta frecuencia de tumores sólidos. Los catéteres venosos centrales presentaron el 51% de los episodios de infecciones; concomitantemente las infecciones se observaron más en los pacientes con neutropenia (7).

El factor estimulador de colonias estimulado la formación de células hematopoyéticas, facilitando menos dosis intensas de tratamiento y disminuyendo las complicaciones causadas por el tratamiento. En estudios de tumores sólidos que han usado factor estimulador de colonias han demostrado consistentemente el decremento en la severidad de la neutropenia y

decremento en la incidencia de fiebre y neutropenia previniendo las complicaciones en enfermedades hematológicas en paciente con leucemia, acelerando la recuperación de neutrófilos durante la aplicación de quimioterapia para el tratamiento de la leucemia y el linfoma (8).

La neutropenia es uno de los efectos más serios de la quimioterapia; la administración profiláctica de factor estimulador de colonias como el filgastrim introducido 10 años atrás previene la neutropenia y maximiza la dosis de la quimioterapia. Se han desarrollado neutrófilos con inyecciones subcutáneas por 10 a 14 días consecutivos lo que disminuye los costos en el tratamiento de la enfermedad comparado con el tratamiento convencional. En un estudio donde se comparan costos con Filgastrim y pegfilgastrim se obtienen menores costos y se obtiene mayor beneficio médico con filgastrim pero menor costo con pegfilgastrim, por lo que se prefiere tener mejor beneficio aún con mayor costo, lo que a la larga se traduce en menor costo. La neutropenia es la complicación más común en los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresiva, los significativos avances en el manejo farmacológico de la neutropenia inducida por la quimioterapia, es el desarrollo del pegfilgastrim que requiere administrarse una vez por sesión de quimioterapia con dosis de 6mg, con lo que se provee una importante protección en los pacientes adultos (9, 10, 11).

La mielosupresión especialmente la neutropenia es la mayor toxicidad en la quimioterapia para el cáncer así como el riesgo de infección e incremento de la mortalidad si se presenta una severa duración de esta. Los pacientes con fiebre y neutropenia son manejados con hospitalización inmediata, administrando antibióticos de amplio espectro. Los controles randomizados tienen establecida la profilaxis con los factores estimuladores de colonias, reduciendo la severidad y la duración de la neutropenia con menor presencia de complicaciones.

Recientemente un metanálisis mostró que el uso de factor estimulador de colonias, confirma la eficacia clínica en muchos de los diferentes regimenes de tratamiento para el cáncer con una considerable reducción de costos; aunado

a una rápida mejoría cuando se asocia a un antibiótico de amplio espectro reduciendo los costos de hospitalización (12).

La quimioterapia en el cáncer de pulmón y colorrectal, presenta un riesgo de desarrollar neutropenia por la mayor dosis de toxicidad en el tratamiento. La fiebre y la neutropenia se asocian con mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con tumores sólidos por el mayor número de dosis de quimioterapia. Los eventos neutropénicos comúnmente se dan en los pacientes con cáncer colorrectal (13).

Las Guías del 2002 para el uso de antimicrobianos recomienda, en el paciente con fiebre y neutropenia, la administración de antibiótico. La utilización más común es la de un antibiótico de amplio espectro así como para los pacientes de bajo riesgo recomiendan el uso de TMP-SMX o Quinolona con agregación de antifúngico (14).

En un estudio sobre la efectividad del cinafloxacin versus ceftazidima plus amikacina, se encontró que los pacientes que son tratados con quinolona presentan mayor mejoría que los paciente con doble esquema de antibiótico en el tratamiento empírico para los pacientes con fiebre y neutropenia (15).

El recuento de neutrófilos está asociado con episodios de infección en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia basada en antraciclina. Ya que los pacientes agrupados de acuerdo a la quimioterapia con antraciclina a dosis diferentes asociado a la ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, a intervalos de 21 días, se pudo observar que después del primer ciclo de quimioterapia, el recuento de neutrófilos se redujo del nivel de referencia y se mantuvo durante los ciclos siguientes, sin diferencias entre los ciclos. Habiendo 49 episodios de infección (63,2% urinaria, fiebre neutropénica), principalmente entre los ciclos 1-2 (39%) y el 3-4 (38%) de la quimioterapia. Los pacientes evaluados con episodios de infección no difirieron en el recuento de neutrófilos El recuento de neutrófilos o régimen de quimioterapia, se asoció con la infección. Llegamos a la conclusión de que la quimioterapia progresiva y la cifra de neutrófilos no es un factor independiente para la infección (16).

La quimioterapia es el tratamiento más comúnmente usado para el cáncer y puede tener un efecto devastador sobre el sistema inmune, la reducción de las defensas contra la infección, especialmente en la infección bacteriana es la causa común de la sepsis, por lo que los pacientes y los cuidadores necesitan comprender qué es la neutropenia y la manera de monitorear y reconocer los signos y síntomas de infección (17).

La neutropenia febril es un síndrome común previsto en los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. Su gestión durante los últimos tres decenios ha incluido la pronta administración de tratamiento antibiótico empírico, que se tradujo en una reducción de la mortalidad. La administración de tratamiento empírico adaptado a la evolución y el cambio de la epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos así como a las tasas de resistencia, el desarrollo de marcadores de diagnóstico precoz de las infecciones graves por bacterias u hongos, la estratificación del riesgo de los pacientes, el establecimiento de los criterios de la terapia antifúngica, y la resistencia a los antimicrobianos que compromete los esfuerzos de tratamiento eficaz, a través de las políticas de antibióticos eficaces y la aplicación de las medidas de control de infecciones, especialmente la higiene de manos, el uso de factores de crecimiento esperan una mayor clarificación para mejoría de los pacientes (18)

Inducido por la quimioterapia la neutropenia febril, predispone a los pacientes a infecciones potencialmente mortales y por lo general requiere hospitalización. El objetivo es investigar si un instrumento de evaluación de riesgo podría ayudar a identificar pacientes con riesgo de neutropenia febril y así reducir las hospitalizaciones relacionadas. Por lo que en un estudio de 189 pacientes que reciben quimioterapia en el año 2005 se compararon con un estudio de 155 pacientes que reciben quimioterapia en 2004. La incidencia de hospitalización relacionada con neutropenia febril disminuyó en un 78%, del 9,7% en 2004 a 2,1% en el 2005. Así mismo los días de hospitalización total disminuyeron de 117 a 24 (19).

En un estudio realizado para establecer la relación entre la ocurrencia de eventos de neutropenia y el tratamiento de quimioterapia en una población de

pacientes con cáncer, se incluyeron 2,962 pacientes con cáncer de mama, pulmón, colon y recto, linfoma, y cánceres de ovario de un registro prospectivo de pacientes en EE.UU cuando inician un nuevo régimen de quimioterapia, los resultados primarios incluyeron neutropenia febril, neutropenia grave sin fiebre o infección. En los primeros 3 ciclos de tratamiento, el 10,7% de los pacientes experimentaron neutropenia febril, con la mayoría de estos eventos (58,9%) registrado en el primer ciclo. Este primer modelo de ciclo fue observado de forma constante a pesar de las amplias variaciones en las tasas de eventos por tipo de tumor, estadio de la enfermedad, y el régimen de dosis de quimioterapia, la incidencia de neutropenia febril sigue siendo elevado en la práctica de oncología de la comunidad en los Estados Unidos (20).

En la historia de los primeros días de la monoterapia en las infecciones, en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas. Se presento un encuentro casual con Ben de Pauw quien inicio la investigación clínica de fármacos para la fiebre y neutropenia, con Peter Donnelly, que estaba estudiando la ceftazidima en el Hospital Hammersmith en Londres y dio lugar a una serie de estudios para el inicio de una carrera de investigación distinguida, así como combinaciones que incluyen aminoglucósidos. Estos estudios iniciales también contribuyeron a la noción de la monoterapia empírica inicial (21).

El inicio de la monoterapia con una cefalosporina de tercera o de cuarta generación, o con un carbapenémico, se ha establecido en la práctica médica para los pacientes neutropénicos febriles Sin embargo, cuando la duración de la neutropenia es prolongada (generalmente más de una semana), se realizan modificaciones de la pauta antibiótica inicial, según la evolución clínica y microbiológica del paciente. La justificación de estas modificaciones de la terapia inicial en pacientes de alto riesgo para neutropenia es revisado junto con las perspectivas de reducir la situación de riesgo de los pacientes neutropénicos, reforzando o mejorando el sistema inmunológico del receptor y / o el tiempo de recuperación hematológica (22).

Se evaluó la eficacia de cefepima en asociación con amikacina en el tratamiento empírico inicial de los neutropénicos febriles. El estudio fue un

ensayo aleatorio prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de esta asociación, de enero de 2003 a diciembre 2003. Los pacientes fueron tratados por una neoplasia hematológica o un tumor sólido primario, refractario o en recaída, que presentaron neutropenia febril. Si la fiebre persistía, se administró una terapia de segunda línea como carbapenem. La anfotericina B se añadió a las 96 horas si la fiebre y la neutropenia persistían. Resultados: 103 episodios de fiebre y neutropenia se evaluaron en 54 pacientes. En 18.4 por ciento de los episodios fueron microbiológicamente documentadas las infecciones, en 24.3 por ciento fueron clínicamente documentados, y en 57.3 por ciento de los episodios fue fiebre inexplicable. El 54,4 por ciento de los episodios respondió a cefepime más amikacina, sin necesidad de modificar el tratamiento. Una mayor tasa de éxito (74,6 por ciento) se observó en los episodios de fiebre inexplicable. En todos los casos de fiebre persistente los antibióticos se cambiaron a carbapenem en un plazo de 72 horas y todos los pacientes sobrevivieron. Un paciente murió a causa de shock séptico negativo a tratamiento dentro de las 24 horas después del ingreso. La intolerancia gastrointestinal leve ocurrió en tres pacientes. Este estudio sugiere que cefepime más amikacina presentan una eficacia satisfactoria y una buena tolerancia como terapia empírica inicial para los pacientes neutropénicos febriles (23).

La terapia antimicrobiana empírica es razonable, el enfoque pragmático para limitar la amenaza de la sepsis por Gram negativos en pacientes con cáncer neutropénico febril. El tratamiento empírico de la infección fúngica se oculta en pacientes con neutropenia y fiebre persistente, a pesar de la cobertura inicial de amplio espectro antimicrobiano (24).

Filgastrim y pegfilgastrim son factor estimulante de colonias (G-CSF), estos medicamentos han sido parte del tratamiento de apoyo en pacientes con cáncer durante años para aumentar el recuento de glóbulos blancos y recuento absoluto de neutrófilos con el objetivo primordial de prevenir la aparición de neutropenia y fiebre en los pacientes en riesgo a causa de la quimioterapia. Pegfilgastrim es una forma glicosilada de filgastrim con una duración prolongada y efectos secundarios relativamente menores. complicaciones

dermatológicas han sido asociados con la terapia. Estas complicaciones incluyen reacciones cutáneas locales, foliculitis, vasculitis y pioderma gangrenoso, así mismo erupción cutánea alérgica generalizada asociada con y sin la anafilaxia. Se presenta más en paciente con cáncer pancreático relacionado con el uso de pegfilgastrim que motivaron la suspensión del agente (25). Sin embargo el pegfilgastrim posterior a las dosis de quimioterapia en los tumores sólidos es viable en los niños, incluidos los <45 kg. Ya que disminuye la frecuencia y duración de la neutropenia severa, así como la incidencia de neutropenia febril, siendo similar a filgastrim (26).

La neutropenia inducida por quimioterapia sistémica puede dar lugar a fiebre secundaria a la infección, lo que requiere un análisis de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. La neutropenia complicadas puede conducir a la reducción y / o el retraso de el tratamiento del cáncer, que puede comprometer los resultados. Los factores de crecimiento hematopoyéticos tienen la capacidad de aumentar el ciclo de células hematopoyéticas y se utilizan para facilitar una mayor dosis de tratamientos intensos y disminuir las complicaciones relacionadas con el tratamiento. En general, estos estudios demostraron que el filgastrim reduce la duración de la neutropenia grave, pero no siempre sus complicaciones febriles.

Los resultados revelaron la reducción de hospitalización, la disminución en el uso de antibióticos terapéuticos, disminuyendo las infecciones o enfermedades relacionadas con la mortalidad y los efectos económicos (27).

El uso profiláctico de factor estimulante de colonias de granulocitos, es ampliamente utilizado para apoyar a estos tratamientos y es obligatorio para apoyar a reducir la neutropenia. Recientes estudios retrospectivos discuten no usar G-CSF. Sin embargo, los estudios aleatorizados son necesarios para aclarar el papel de la profilaxis primaria de base. La profilaxis secundaria se debe considerar en todos los pacientes, especialmente aquellos que desarrollan fiebre neutropénica (28).

La importancia de la neutropenia como un factor predisponente para la infección en pacientes con neoplasias hematológicas no se apreciaba con claridad hasta que se hicieron efectivos los agentes terapéuticos disponibles. Esto condujo al importante avance en la administración de antibióticos a pacientes neutropénicos con prontitud ante la presencia de fiebre.

El desarrollo de métodos para administrar transfusiones de glóbulos blancos en la sangre junto con los antibióticos fue beneficioso para algunos pacientes. El desarrollo de nuevos antibióticos era de importancia crítica, como el tratamiento a base de metilicina para el *Staphylococcus aureus* y carbenicilina para *Pseudomonas aeruginosa*. La prevención de infección se ha intentado utilizando las habitaciones de aislamiento, la filtración de aire y los antibióticos profilácticos. Todos estos esfuerzos iniciales sentaron las bases para importantes investigaciones en curso (29).

Se realizó un estudio para evaluar la etiología y consecuencias de la fiebre neutropénica en pacientes con leucemia mieloblástica aguda. De doscientos noventa pacientes que presentaron períodos de neutropenia después de la quimioterapia, en 84 pacientes fueron evaluados retrospectivamente. La fiebre neutropénica se encontró en 280 pacientes (97%). La sepsis grave se desarrolló en 35 pacientes (13%) y 9 pacientes (11%) murieron debido a la sepsis grave. En 165 pacientes de neutropenia con fiebre (59%), el organismo causal potencial encontrado en cultivos de sangre fueron los Gram-negativos, más comunes en los pacientes que desarrollaron sepsis severa (40% vs 23%, $p = 0,03$) (30).

La quimioterapia dirigida a la leucemia aguda presenta períodos de neutropenia durante el cual los pacientes tienen un riesgo significativo de infección bacteriana y posteriormente la muerte. En un esfuerzo por disminuir este riesgo, varios estudios han evaluado la utilidad de los antibióticos profilácticos durante el período de neutropenia. Mientras que los antibióticos profilácticos se han asociado con una disminución en la incidencia de la fiebre y la infección bacteriana, los estudios con placebo, aleatorizados han encontrado una disminución en la mortalidad. Además, las consecuencias adversas asociadas con el retraso en la profilaxis han presentado aumento tanto en la colonización

como en la infección con patógenos resistentes a los antimicrobianos como por ejemplo *Escherichia coli* resistente (31).

La fiebre neutropénica es una causa importante de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Por lo que la evaluación de los patrones de resistencia a los antibacterianos en una institución debe hacerse de forma rutinaria a fin de elegir el tratamiento empírico. La selección cuidadosa de los antibióticos en la institución al inicio de la terapia debe considerar un diagnóstico alternativo propio de la región (por ejemplo: tuberculosis, paludismo) lo que puede ayudar a reducir la morbilidad y la mortalidad durante el tratamiento (32).

Un análisis retrospectivo realizado de 1992 a 2002, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), con episodios de neutropenia febril, mostró 222 episodios de neutropenia febril en 266 pacientes con, documentando neutrófilos menores a $<500/\text{mm}^3$. De los 222 episodios, 98 (44%) había documentado foco de infección, y el resto fueron fiebre sin foco. Había 274 sitios diferentes de la infección en los 98 episodios se documento la infección; las infecciones pulmonares son el sitio más frecuente de la infección (27,3%). De 69 aislamientos bacterianos, las bacterias gram-negativas eran dos veces más comunes que las bacterias gram-positivas. La mayoría de sitios comunes de aislamiento de bacterias gram-negativas fue la sangre (50%), seguido por la orina (32,6%). La sangre (78,3%) fue el sitio predominante de aislamiento de bacterias gram-positivas. *Escherichia coli* (45,7%) fue el patógeno más frecuente gram negativo, mientras que el *Staphylococcus aureus* (39%) fue el más frecuente gram positivo.

Hubo un total de 22 aislamientos de hongos, la mayoría de la orina. De los 22 aislamientos de hongos, 19 fueron detectados en la fase de inducción de la quimioterapia. Un total de 222 (42,8%) episodios de neutropenia febril mejoraron con tratamiento de antibióticos de primera línea, mientras que la modificación fue necesaria en 127 episodios (57,2%). La terapia antimicótica se utilizó en 86 episodios (38,7%). Hubo un total de 13 defunciones, seis durante la inducción y la intensificación o fases de consolidación, mientras que uno

murió durante la fase de mantenimiento. De las 13 muertes, 10 tuvieron neumonía, 8 bacteriemia, y en 7 hubo infección por hongos.

El estudio subraya la importancia de la revisión frecuente del tipo, frecuencia, gravedad, y complicaciones de la infección en los últimos años para detectar cambios en los patrones epidemiológicos. La mayoría de las infecciones por hongos se detectaron durante la quimioterapia de inducción, que pone de relieve la necesidad de considerar este tipo de infección en la evaluación de los pacientes (33).

Las infecciones son la complicación más común en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer, la neutropenia es el factor de riesgo primario para el desarrollo de una infección. En los pacientes neutropénicos la bacteriemia sigue siendo una causa importante de mortalidad. Aunque la literatura reporta que el tratamiento antibiótico empírico previene la muerte causada por microorganismos virulentos, la literatura no puede identificar lo que significa pronta administración de antibióticos. La fiebre y la administración de antibióticos a los pacientes fue evaluada como una medida de control de calidad en un hospital. La colaboración entre la farmacia, control de cama de hospital, médicos y personal de enfermería provocó mejoría en la práctica (34).

La neutropenia tiene un efecto perjudicial sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer, la reducción de la dosis de quimioterapia podría conducir a un incremento en el tamaño de un cáncer. El principal peligro asociado con neutropenia es el riesgo de infección por bacterias, hongos o virus, que pueden conducir a la muerte del paciente. El tratamiento que incluye colonias de granulocitos y los factores estimulantes (G-CSF filgastrim) se da a los pacientes neutropénicos sin infección, con el fin de aumentar la inmunidad del cuerpo es decir, ausencia de fiebre. Sin embargo, cuando la infección está presente, se necesitan antibióticos como ceftazidima, imipenem y vancomicina. El uso de filgastrim está altamente asociado con el tratamiento de la neutropenia severa en pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia. Así filgastrim es considerado como el fármaco de elección en presencia de graves casos de neutropenia (35).

La enterocolitis neutropénica también conocida como tiflitis o síndrome ileocecal, es una complicación rara pero importante de la neutropenia asociada a neoplasia, la cual ocurre como resultado del daño de la quimioterapia a la mucosa intestinal en el contexto de una neutropenia absoluta, y puede progresar rápidamente a la perforación intestinal, insuficiencia multiorgánica y sepsis. Los signos y síntomas de inicio pueden incluir fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (36).

La fiebre representa el principal dato de infección en el paciente con cáncer neutropénico, se han reconocido las causas y la importancia dependiendo del contexto clínico. En primer lugar los síndromes de fiebre neutropénica son típicamente de origen bacteriano. La fiebre neutropénica es persistente durante el tratamiento empírico antibacteriano sistémico. La fiebre neutropénica es definida por la aparición de la infección micótica invasiva o infecciones por gram positivos fuera del espectro del régimen antibiótico empírico inicial. El síndrome de reconstitución mielóide se produce en paralelo con la recuperación de los neutrófilos de aplasia y no necesariamente representan nuevas infecciones. El reconocimiento de estos patrones puede ayudar al clínico a hacer un mejor juicio clínico (37).

Los pacientes con neutropenia que presentan fiebre e infiltrados pulmonares, están en riesgo de fracaso del tratamiento en virtud de la terapia convencional de amplio espectro con antibacterianos. Los hongos filamentosos son las causas predominantes de fracaso, sin embargo, bacilos multi-resistentes gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Stenotrophomonas maltophilia* pueden estar involucrados. La cultura no basada en los procedimientos de diagnóstico para detectar antígenos circulantes, tales como galactomanano o 1,3-beta-D-glucano, o técnicas de PCR para amplificar el ADN de hongos en circulación de sangre; lavado broncoalveolar o especímenes de tejidos puede facilitar el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva.. Para el tratamiento antifúngico preventivo se prefiere voriconazol o anfotericina liposomal B.

El tratamiento antifúngico debe continuar durante al menos 14 días ante la falta de respuesta (38).

La respuesta a la terapia antimicrobiana, evaluada a través de los agentes etiológicos. Se midió la duración de la fiebre, la neutropenia, la hospitalización y la mortalidad. Se emplearon antibióticos adicionales o fármacos antimicóticos para el éxito del tratamiento entre los dos grupos en estudio. De los 87 episodios de neutropenia febril evaluados para comparar, 46 pacientes y 41 pacientes fueron tratados con carbapenémicos (imipenem o meropenem). En general, la tasa de infección microbiológicamente documentadas fue de 21,9%, con *Staphylococcus epidermidis* como la causa más común de bacteriemia. La tasa de modificación de tratamiento fue de 56,5% para terapia combinada y el 53,6% en el grupo de carbapenem sin diferencia estadística. No hubo mortalidad relacionada con la infección durante el período de estudio. No hubo diferencia entre los dos regímenes para la duración de la fiebre, neutropenia y la hospitalización. La terapia combinada fue tan eficaz como monoterapia, carbapenem como un régimen empírico inicial en episodios de neutropenia febril de neoplasias hematológicas (39).

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, las enfermedades fúngicas invasivas contribuyen sustancialmente a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con neutropenia prolongada. Recientes avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades fúngicas invasivas se han producido con la introducción de marcadores de hongos y nuevos agentes antifúngicos en la última década. Los nuevos azoles de amplio espectro y equinocandinas, por su seguridad y eficacia, han surgido como opciones válidas en la profilaxis antifúngica. La terapia antifúngica empírica, para la fiebre neutropénica persistente, provoca la adición de un agente antifúngico, lo cual sigue siendo una práctica común (40).

Se aplicó un cuestionario a nivel nacional para evaluar las actuales prácticas clínicas en el manejo de la fiebre neutropénica en las unidades de hematología y trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH) en Corea. Un 86.9% de respuestas se obtuvo de un total de 46 médicos y prácticas políticas de 33 sitios fueron analizadas. Aproximadamente el 84.8% de los sitios respondió que utilizan fluoroquinolonas orales como profilaxis en pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia y TPH, respectivamente.

Además, el 42.4% de los sitios respondió que utiliza la profilaxis antimicótica en los grupos de la quimioterapia mientras que el 90.9% de los sitios respondió que utiliza la profilaxis antimicótica en los receptores de TPH. Aproximadamente la mitad de los sitios respondieron que prescriben una combinación de cefalosporinas de tercera generación más aminoglucósido como terapia de primera línea. La mayoría de los sitios considerados refieren fiebre persistente durante 2-4 días o al agravar los síntomas clínicos durante 1-2 días como el fracaso del régimen de primera línea, y cambiaron los antibióticos para los tratamientos de segunda línea que variaba ampliamente entre los sitios. Veintisiete sitios (84.4%) refirieron la adición de un agente antifúngico cuando la fiebre persistía de 5-7 días a pesar del tratamiento antibacteriano. El Desoxicolato de anfotericina B, se eligió como un antifúngico de primera línea. El papel de los antibióticos orales en el tratamiento de la fiebre neutropénica aún son pocas las investigaciones al respecto. Este estudio es el primer informe que examina las políticas prácticas actualmente en vigor para el manejo de la fiebre neutropénica en Corea lo cual puede coadyuvar a establecer una directriz en el futuro (41).

En un estudio retrospectivo realizado en un centro oncológico de 2001 a 2003, se se analizaron 315 episodios de neutropenia febril después de la quimioterapia (66% para tumores sólidos). En 279 episodios, no se le dio tratamiento con antibióticos antes de la admisión. Las manifestaciones clínicas o radiológicas se presentaron en el 46%, infecciones microbiológicamente documentadas por hemocultivos en el 28% (Gram positivos: 42%; Gram negativas: 51%), por punción en el 14% (Gram negativas: 58%). La duración de la fiebre fue menor de 7 días en el 88% y la neutropenia menor de 7 días en 80.8%. El 79.7% de los episodios fueron tratados con terapia de uno de los tres antibióticos recomendados por el centro (ceftriaxona + tobramicina; ceftriaxona + ciprofloxacino, ceftriaxona + ofloxacina), 13,3% fueron tratados con una terapia de otro tipo; 7% no recibió tratamiento antibiótico. El 68,5% de los pacientes tratados con uno de los tres tratamientos con antibióticos, se convirtió en afebril, sin cambiar el protocolo de antibióticos. En nuestro estudio, hubo una mayoría de las bacterias Gram negativas, excepto para *Pseudomonas aeruginosa*.

Los tres antibióticos recomendados por el centro (cefalosporina de tercera generación + aminoglucósidos o fluoroquinolonas) fueron eficaces, por lo que los gluco péptidos no fueron necesarios en el tratamiento de primera intención (42).

En un estudio con 155 pacientes con fiebre y neutropenia, 40 pacientes (25,8 %) presentaron episodios de infección microbiológicamente documentadas; 30 (19,4 %) episodios fueron clínicamente documentados y 85 (54,8%) fueron fiebre inexplicable. 77 (49,7%) episodios respondieron a la piperacilina-tazobactam más amikacina, sin necesidad de modificar el tratamiento. Una mayor tasa de éxito (63,5 %) se observó en los episodios de fiebre inexplicable. Los principales agentes patógenos aislados en dicho estudio fueron organismos gram-negativos (70,7 %). La intolerancia gastrointestinal se produjo en 35 de 155 (22,6 %) episodios. Este estudio sugiere que la piperacilina-tazobactam más amikacina presenta una eficacia satisfactoria y una buena tolerancia como terapia empírica inicial para los neutropénicos febriles (43).

La neutropenia febril causa de morbilidad y mortalidad significativa en pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica. La profilaxis con antibióticos reduce la incidencia de la fiebre durante la quimioterapia, pero su uso rutinario sigue siendo controvertido para los pacientes con bajo riesgo de infección neutropénica. Hallazgos recientes en ensayos controlados aleatorios y meta-análisis demuestran que la profilaxis con antibióticos reduce la incidencia de neutropenia febril e infección relacionada con la mortalidad en los pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia y en aquellos que recibieron quimioterapia moderadamente mielosupresora para tumores sólidos. La evidencia de que la profilaxis antibiótica en los resultados adversos de los pacientes, a través de la colonización o infección por microorganismos resistentes es limitada y poco convincente. Otro análisis retrospectivo de los datos indica que para los pacientes moderadamente mielosuprimidos fuera de la quimioterapia, el mayor riesgo de infección y el mayor beneficio profiláctico está en el primer ciclo. Las directrices actuales recomiendan que la profilaxis antibiótica debe recomendarse en todos los pacientes con riesgo alto e intermedio de la neutropenia febril. El impacto de la profilaxis antibiótica

durante el ciclo de quimioterapia ambulatoria en la resistencia a los antimicrobianos debe establecerse (44).

En otro estudio, en 280 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia se midieron complicaciones tales como neutropenia, neutropenia con fiebre o infección y discapacidad a corto plazo, se encontró que se incurrió en un gasto de 200 dólares al día por paciente. Los costos indirectos asociados con el ausentismo y el presentismo no se midieron (45).

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente, costosa, y potencialmente mortal en oncología. Mientras la neutropenia febril en el ámbito hospitalario ha sido ampliamente estudiada, el departamento de emergencia (ED) sólo en un estudio ha evaluado pacientes con cáncer y con NF. Ese estudio encontró que el 96% de los pacientes sobrevivieron a la complicación. Para obtener información sobre la muerte se revisaron los registros de los pacientes oncológicos consecutivos con NF. Se evaluaron 48 pacientes. Seis murieron a causa de NF (12%) y cuatro recibieron atención en la UCI durante 2 semanas y sobrevivió el 8%. Los hemocultivos fueron positivos en el 37% de los pacientes del departamento de emergencias. El tiempo de ED mediana fue de 3,3 horas. En el 91% de las visitas, I.V. los antibióticos se administraron en el ED, ordenó a una media de 1,7 horas de triage. Todos los pacientes con muerte o la unidad de cuidados intensivos en 2 semanas y todos, excepto un paciente con hemocultivo positivos recibieron antibióticos. La mediana de los costos por paciente fue de 1.455 dólares con 23.5% para gastos de radiología, 20.8% médicos, 10.9% para pruebas diagnósticas y el 2.4% para antibióticos. Conclusiones. Los pacientes de cáncer con NF en esta muestra presenta a la ED con frecuencia no identificó la fuente de infección. Un tercio de los pacientes tenían cultivos positivos de sangre ED y una quinta parte murió o requirió cuidados intensivos dentro de 2 semanas siguientes. Los costos de la atención de urgencias son similares al costo de un solo día de la atención hospitalaria (46).

El tratamiento agresivo sistémico con antineoplásicos y radioterapia de los cánceres tiene efectos secundarios en una variedad de células normales,

incluyendo elementos hematopoyéticos de la médula ósea, a menudo causando neutropenia.

La neutropenia aumenta el riesgo de infección grave y se asocia con morbilidad y mortalidad significativas.

El enfoque para el tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles ha evolucionado considerablemente, ya que se han desarrollado antibióticos de amplio espectro (47).

La neutropenia febril es común en pacientes con cáncer y también puede ocurrir fuera del ámbito de oncología. La neutropenia febril se presenta por lo general en los pacientes de cáncer, los principios de la neutropenia febril se han mantenido relativamente constantes. Para los pacientes neutropénicos con cáncer, el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse con la aparición de fiebre. El enfoque de esta condición debe estar influenciado por la enfermedad subyacente, su riesgo asociado a infección invasiva y los resultados, dada la falta de hospitalización y tratamiento antibiótico empírico (48).

Los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia son susceptibles a infecciones bacterianas y complicaciones infecciosas graves. Las estrategias para la evaluación del riesgo se han traducido en regímenes de tratamiento con el alta temprana o incluso sin ingreso hospitalario. En el futuro, nuevos conocimientos sobre la susceptibilidad genética de la fiebre neutropénica podría ser de utilidad en pacientes con cáncer, con fiebre y neutropenia (49).

Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas.

En la actualidad los fármacos anticancerosos tienden a utilizarse en una fase temprana del tratamiento, a menudo junto con radiación o cirugía; es entonces cuando los tumores son más curables y el paciente tiene mayor capacidad de tolerar el tratamiento sobre esta base a menudo se utilizan tratamientos coadyuvantes y neoadyuvantes, en sujetos con cánceres de cabeza y cuello, esófago y glándula mamaria.

La mejor comprensión de los mecanismos de respuesta de las células tumorales a los quimioterápicos ha permitido la integración más racional de regímenes de medicamentos, y el empleo más oportuno de terapias intensivas.

Se sabe ahora que en la población tumoral más amplia es posible detectar células fármaco resistentes, si se les expone a un solo agente quimioterápico en dosis bajas.

La resistencia puede ser específica a la sustancia que la produce, como sería la de lesión de una enzima activadora necesaria o, más general, como la expresión excesiva de una bomba general para fármacos como la glicoproteína, que confiere resistencia a muy diversos productos naturales utilizados en oncoterapia.

Acciones farmacológicas

Acciones citotóxicas

Los efectos farmacológicos importantes de los agentes de alquilación son los que alteran los mecanismos fundamentales que intervienen en la proliferación celular, en particular la síntesis de DNA y la división celular. La capacidad de estos medicamentos puede inferir en la integridad y la función del DNA en tejidos de proliferación rápida, sienta las bases de sus aplicaciones terapéuticas y explica muchas de sus propiedades tóxicas.

A diferencia de muchos otros antineoplásicos, los efectos de los fármacos de alquilación, a pesar de depender de la proliferación, no son específicos de un ciclo celular particular, de modo que estos agentes pueden actuar en cualquier etapa de dicho ciclo.

Sin embargo, su toxicidad suele expresarse cuando la célula inicia la fase S y se bloquea su progresión a través del ciclo. Si bien no son estrictamente específicos de un ciclo celular, pueden detectarse diferencias cuantitativas cuando se aplican mostazas nitrogenadas a células “sincronizadas” en diferentes fases del ciclo. Las células parecen ser más sensibles a finales de la

fase G1 en S que en G2 en la mitosis o en los inicios de G1. Los polinucleótidos son más susceptibles a la alquilación cuando están en estado non, es decir, sin su par que es la forma helicoidal; durante la réplica, partes de la molécula de DNA están de estado non.

Los extraordinarios sistemas de reparación de DNA que se observan en casi todas las células muy probablemente intervienen en forma importante, aunque no definida, en la resistencia relativa de los tejidos que no están en fase de proliferación, en la selectividad del efecto contra tipos celulares particulares, en la resistencia adquirida a los agentes de alquilación.

A menudo la alquilación de un solo filamento de DNA puede ser reparada con relativa facilidad, pero se necesitan mecanismos de reparación más complejos en el caso de enlaces interfilamentosos cruzados como los producidos por agentes de alquilación bifuncionales.

Muchos de los enlaces cruzados formados en el DNA por estos agentes en bajas dosis también puede corregirse; dosis más altas causan enlaces cruzados extensos y hay degradación del ácido desoxirribonucleico.

Se han identificado enzimas reparadoras específicas para separar grupos alquilo de O-6 de guanina (guanina O6 alquil transferasa) y N-3 de adenina y N-7 de guanina (3-metiladenina DNA glucosilasa). La presencia de cantidades suficientes de guanina O6-alquil transferasa protege a las células de los efectos citotóxicos de las nitrosoureas y los agentes metilantes.

Toxicidad de los agentes de alquilación

Los agentes de alquilación difieren en su patrón de actividad antineoplásica y en los sitios e intensidad de sus efectos adversos. Tienen en común la propensión a ejercer efectos tóxicos que limitan su dosis, en los elementos de médula ósea y en menor grado en la mucosa intestinal.

Casi todas las sustancias de esta índole, como mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, ciclofosfamida e ifosfamida producen mielosupresión aguda, con

número mínimo de granulocitos en sangre periférica de seis a 10 días y recuperación de 14 a 21 días. La ciclofosfamida tiene menos efectos en el número de plaquetas de sangre periférica, que otros agentes. El busulfán suprime todos los elementos hemáticos, en particular las células precursoras, y puede producir una mielosupresión acumulativa que dura meses.

Por tal razón, se utiliza como régimen preparatorio en personas que recibirán médula ósea en el trasplante alógeno. La carmustina (BCNU) y otras cloroetilnitrosoureas causan mielosupresión tardía y duradera que afecta a plaquetas y granulocitos, y el número menor de estas células se alcanza cuatro a seis semanas después de administrar el fármaco para después mostrar reversión lenta. Los agentes de alquilación suprimen la inmunidad de tipo celular y humoral, por lo que se ha utilizado para tratar diferentes enfermedades autoinmunitarias. En las dosis utilizadas en casi todos los protocolos antineoplásicos es reversible la inmunosupresión. Además de los efectos en el sistema hematopoyético, los fármacos de esta categoría son fuertemente tóxicos para las células de la mucosa en división, con lo cual se producen úlceras en la mucosa de la boca y pérdida del epitelio intestinal.

Los efectos en la mucosa son particularmente notables en protocolos de dosis altas, que conllevan reconstitución de médula ósea por que predisponen a que ocurra sepsis bacteriana en las vías gastrointestinales. En dichos protocolos, melfalán y tiotepa tiene la ventaja de producir menor daño a la mucosa que los demás agentes. En caso de dosis altas, estas pueden sufrir limitaciones por efectos tóxicos que se producen con las dosis habituales. Los efectos tóxicos en mucosa y médula ósea se producen en forma predecible con las dosis habituales de estos medicamentos, en tanto que otras menos comunes son irreversibles y a veces mortales.

Ceftazidima

En 1948, Brotzu aisló a *Cephalosporium acremonium* que fue la primera fuente de cefalosporinas del agua de mar cerca de una descarga de aguas negras en la costa de Cerdeña. Los filtrados “en bruto” del cultivo de dicho hongo

inhibieron la proliferación in Vitro de *Staphylococcus aureus* y curaron infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en seres humanos. Los líquidos del cultivo en que proliferó el hongo de Cerdeña contuvieron tres antibióticos diferentes que fueron llamados cefalosporinas P, N y C. Después de aislar al núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico, y con adición de cadenas laterales fue posible producir compuestos semisintéticos con acción antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original.⁴

La cefalosporina C contiene una cadena lateral derivada del ácido D-alfa-aminoadípico, condensado con un sistema de anillo β -lactámico de dihidrotiazina (ácido 7-aminocefalosporínico). La cefalosporina C puede ser hidrolizada por ácido hasta generar el ácido 7-aminocefalosporánico. El compuesto mencionado ha sido modificado por la adición de cadenas laterales distintas para crear toda una familia de antibióticos cefalosporínicos. El mecanismo de acción de las Cefalosporinas es inhibir la síntesis de la pared bacteriana de manera semejante a como lo hace la penicilina. La ceftazidima tiene 25 a 50% de la acción, con base en el peso, que la cefotaxima contra microorganismos gram-positivos. Su actividad contra Enterobacteriaceae es muy semejante, pero su característica importante y definitoria es su buena acción contra *Pseudomonas*.

La ceftazidima tiene poca actividad contra *B. fragilis*, su vida media plasmática es de 1.5h aproximadamente y el fármaco no es metabolizado. Se ha advertido que la ceftazidima es más activa in Vitro contra *pseudomonas*.

La dosis en infecciones de leves a moderadas es de 1gr cada 8h a cada 12 h, en infecciones graves o meningitis 2g IV cada 8h hasta 8g cada 24h.

Dentro de sus reacciones adversas frecuentes están flebitis en sitios de infusión, ocasionalmente reacciones alérgicas; diarrea y colitis por *C. difficile*; eosinofilia; prueba de Coombs positiva y raras anafilaxia y anemia hemolítica.

Amikacina

El espectro de actividad antimicrobiana de la amikacina es el más amplio de todo el grupo y, por su resistencia peculiar a las enzimas que inactivan aminoglucósidos. Es especialmente útil en hospitales en que prevalecen microorganismos resistentes a gentamicina y tobramicina. La Amikacina es semejante a la kanamicina en relación con sus dosis y propiedades farmacocinéticas. Los antibióticos aminoglucósidos son bactericidas rápidos. La destrucción de la bacteria depende de la concentración, y cuanto más alta es esta, mayor es la rapidez con que se destruye a los microorganismos. Un efecto postantibiotico, es decir, una actividad bactericida residual que persiste después de que disminuye la concentración sérica a menos de la concentración inhibitoria mínima también es característica de los aminoglucósidos, la duración de dicho efecto depende de la concentración.

El sitio de acción primaria de los aminoglucósidos en el interior de la célula es la subunidad ribosómica 30 S que consiste en 21 proteínas y una sola molécula de RNA de 16 S. Cuando menos tres de estas proteínas y quizás el RNA ribosómico 16 S contribuye adecuadamente al sitio de unión con estreptomina y las alteraciones de estas moléculas afectan en grado sumo la unión y la acción ulterior de dicho antibiótico. La dosis recomendada es de 15 mg/Kg/día en una sola dosis o en dos o tres fracciones iguales, en sujetos con insuficiencia renal, es importante modificar la dosis individual o el intervalo que media entre una y otra. El fármaco se absorbe con rapidez después de su aplicación el goteo intravenoso de esta en un lapso de 30 minutos produce una concentración máxima en plasma cercana a 40µg/ml al finalizar la venoclisis; tal cifra disminuye a 20µg/ml aproximadamente 30 min mas tarde .

La amikacina se ha vuelto el compuesto preferido en el tratamiento inicial de infecciones nosocomiales graves por bacilos gramnegativos, en hospitales en que la resistencia a gentamicina y tobramicina se ha vuelto un problema importante. Algunas instituciones de este tipo han limitado su empleo para evitar la aparición de cepas resistentes, aunque algunos sugieren que no es un fenómeno probable. La amikacina por su resistencia peculiar a enzimas inactivadoras de aminoglucósidos es activa contra muchos de los bacilos gram

negativos aerobios de origen comunitario y nosocomial, los cuales incluyen casi todas las cepas de Serratia, Proteus y Pseudomonas aureginosa. El fármaco es activo contra casi todas las cepas de Klebsiella, Enterobacter y E.coli que son resistentes a gentamicina y tobramicina. En cepas de Acetnobacter, Providencia y Flavobacter y otras de Pseudomonas diferentes de Pseudomona aeruginosa, se advierte la máxima resistencia de dicho antibiótico. Todos los anteriores son gérmenes patógenos poco comunes. No genera efectos contra la mayor parte de las bacterias anaerobias grampositivas. Se ha utilizado en el tratamiento de infecciones sistémicas por micobacterias atípicas en sujetos con síndromes de inmunodeficiencia adquirida. Los efectos adversos a semejanza de otros aminoglucósidos causan ototoxicidad y nefrotoxicidad. El déficit auditivo es el que con mayor frecuencia surgen.

Filgastrim

Es un factor estimulante de colonias de granulocitos. En Estados Unidos ha sido aprobado para empleo en seres humanos en la profilaxis de la neutropenia inducida por quimioterápicos.

En un principio se le aisló y clono de una línea de cáncer celular de vejiga del ser humano. In Vitro el factor en cuestión además de inhibir la población de precursores de granulocitos neutrófilos también aumenta la función de estas células al intensificar la quimiotaxia y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Sus efectos se limitan a la línea de granulocitos y también intensifican la movilización de las células precursoras en sangre periférica después de quimioterapia citotóxica. En voluntarios normales que no habían recibido tratamiento, la administración de G-CSF ocasiono una disminución inicial de neutrófilos circulantes en término de una hora., a lo que siguió un incremento dependiente de la dosis (1 a 60µg/Kg de peso al día) en el número absoluto de neutrófilos (ANC). Estudios en que se valoró la capacidad de G-CFS para evitar la neutropenia de la quimioterapia de dosis altas, han demostrado que el tratamiento permite mejorar el ANC, administrar la quimioterapia conforme al horario y las dosis prescritas, y reducir los días de

recuperación intrahospitalaria de neutropenia febril. No se ha dilucidado aún si la mayor intensidad las dosis de antineoplásicos que permitió el uso de G-CFS se traducirá en una mayor supervivencia del paciente. La dosis recomendada de G-CFS es de 5 µg/Kg/día en plano subcutáneo, y se inicia 24h después de haber completado la quimioterapia que se continuo hasta que el número de leucocitos excede de 10 000 células/µl. En estas dosis hay tolerancia muy satisfactoria del agente. El único efecto toxico constante es el dolor óseo en la porción baja del dorso, el esternón y la pelvis, quizás por expansión de las células y un mayor flujo sanguíneo en el espacio medular (50).

Justificación

El cáncer es la tercera causa de muerte en nuestro país de acuerdo con el INEGI. Con un total de 180, 445 pacientes egresados de los servicios médicos por urgencias oncológicas a nivel nacional y un total de 17,311 defunciones anuales por esta causa.

Se presume que la fiebre es secundaria al propio proceso maligno o a su tratamiento. Aunque en solo 60 a 80% de los pacientes neutropénicos con fiebre se demuestra la etiología infecciosa por cultivos, o mediante comprobación a nivel clínico (en el porcentaje restante se presume que la fiebre es secundaria al propio proceso maligno o a su tratamiento), el número de pacientes con urgencias oncológicas se ha incrementado en los servicios de urgencias, siendo la fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia el motivo de consulta, por lo que el médico de urgencias debe partir del supuesto de que la etiología es infecciosa y proceder como corresponde, con la obtención rápida de cultivos y el inicio de antibióticos adecuados. La septicemia es peligro de muerte, no obstante la etiología antimicrobiana específica, puede ser de progresión rápida, y producir choque y daño irreversible a órganos terminales.

La atención a la sensibilidad de bacterias institucionales locales es muy importante al seleccionar los antibióticos específicos. Entre las combinaciones de uso frecuente se encuentra un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación. Recientemente la monoterapia con ceftazidima se ha mostrado como equivalente a la terapia combinada como tratamiento inicial.

El realizar un estudio que demuestre que la monoterapia con antibiótico es igual de efectiva que la terapia combinada, es de gran trascendencia, ya que disminuirá los efectos colaterales, será menor el riesgo de toxicidad, y disminuirá el riesgo de complicaciones 8% en la monoterapia contra 20% en la terapia combinada. Así mismo reducirá el tiempo de estancia de los pacientes en el hospital, disminuyendo el uso de insumos que el paciente requiere para su recuperación, lo que disminuirá aun más los costos sufragados por el ISSSTE para el tratamiento de estos pacientes.

Al pertenecer a un hospital de tercer nivel donde contamos con los pacientes así como los recursos y el personal médico y de enfermería, es posible realizar un estudio comparativo de dos tratamientos en pacientes posquimioterapia que presentan neutropenia y fiebre tratados con ceftazidima, filgastrim contra ceftazidima, amikacina y filgastrim, proponemos que el tratamiento con monoterapia es igual de efectivo que la terapia combinada o podemos continuar pensando que es mejor manejar doble esquema de antibiótico en estos pacientes.

Hipótesis

La monoterapia con ceftazidima y filgastrim alcanza la misma efectividad de éxito que la terapia con ceftazidima, amikacina y filgastrim en el tratamiento de pacientes que presentan neutropenia y fiebre posquimioterapia.

Objetivos

General.

Establecer que la monoterapia con ceftazidima y filgastrim es igual de efectiva que la terapia combinada con ceftazidima, amikacina y filgastrim en los pacientes que presentan fiebre y neutropenia posquimioterapia.

Específicos.

1. Establecer diagnóstico de fiebre y neutropenia posquimioterapia.
2. Aplicar los tratamientos previamente establecidos en ambos grupos de pacientes por 7 días a dosis de filgastrim 5µg/Kg/día, ceftazidima 1gr cada 8hrs y amikacina 15mg/kg.
3. Establecer la mejoría diferencial del cuadro entre los pacientes en estudio.
4. Determinar si la mejoría diferencial producida por cada esquema de tratamiento es estadísticamente significativa.

Material y método.

Para determinar que la terapia con Ceftazidima y Filgastrim es igual de efectiva que la terapia con Ceftazidima, Amikacina y Filgastrim en los pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia posquimioterapia, se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo con intervención deliberada, con controles concurrentes y doble ciego, del tipo ensayo clínico, previa autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la preconsulta del servicio de urgencias de dicho hospital con cualquier tipo de cáncer posquimioterapia que presentaron fiebre y neutropenia, mayores de 18 años, que no hubieran recibido ningún antibiótico previamente que pudiera interferir con los resultados; con quimioterapia de cualquier tipo en los últimos treinta días, de ambos sexos, así como cualquier estado civil. Se obtuvo el consentimiento informado y firmado por el paciente o por el familiar responsable del mismo, para ingresar al protocolo de estudio. Se excluyeron todos aquellos pacientes que no presentaron alguno de los tres factores determinantes para el estudio: fiebre, neutropenia o quimioterapia previa, pacientes que por otras causas estuvieran tomando cualquier tipo de antibiótico al momento de llegar al servicio de urgencias, pacientes alérgicos al medicamento que se utilizaría en el estudio y los que no dieran su consentimiento para ingresar al estudio.

Para ser incluidos en el estudio todos los pacientes debieron contar con biometría hemática, fiebre mayor a 38° C y haber sido sometidos a quimioterapia con anterioridad. Se consigno la edad en años cumplidos, el sexo correspondiente y con el diagnóstico de base de algún tipo de cáncer debidamente diagnosticado. Se midió la fiebre en grados centígrados y la neutropenia en cel/ μ l. Se realizó un cuestionario que fue llenado por los médicos tratantes adscritos al servicio de urgencias donde se registraron los resultados de la biometría hemática así como de la temperatura al inicio y al finalizar el tratamiento.

Los pacientes se captaron en el área de preconsulta del servicio de urgencias del Hospital Adolfo López Mateos, al solicitar consulta donde se tomo su nombre, edad, fecha, motivo de consulta y signos vitales.

Los pacientes que en esta área, presentaban algún tipo de cáncer, se les había realizado quimioterapia previa y presentaban fiebre, eran enviados al área verde transitoria. En esta área se solicitó biometría hemática y se realizo un interrogatorio al paciente en busca de ingesta de algún antibiótico. Los pacientes que una vez reinterrogados cumplieron con los criterios de inclusión, presentaban fiebre y neutropenia, se ingresaron al estudio. Una vez ingresados al estudio se pasaron al área roja del servicio de urgencias donde con base en la tabla de números aleatorios se asignaron a alguno de los grupos de tratamientos. **Grupo A (n=22)**, pacientes con fiebre y neutropenia a quienes se les indicó el tratamiento con Filgastrim, Ceftazidima y Amikacina. **Grupo B (n=22)**, pacientes con fiebre y neutropenia tratados con Filgastrim y Ceftazidima.

Se aplico Ceftazidima 1gr IV cada 8hrs, Amikacina dosis de acuerdo a función renal, Filgastrim 5 µg/Kg/día. Se tomaron signos vitales cada 8 horas, se tomo Biometría Hemática para observar el control de los neutrófilos así como la temperatura al ingreso y cada día durante 7 días. Se considero exitoso el tratamiento al desaparecer la fiebre, así como la recuperación de los leucocitos en cifras normales en ambos tratamientos. Se considero como fracaso del tratamiento la persistencia de fiebre y neutropenia en ambos tratamientos o a la muerte del paciente.

Resultados.

Se estudiaron 44 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos, el grupo A que recibió tratamiento a base de ceftazidima, amikacina y filgastrim y grupo B con tratamiento a base de ceftazidima y filgastrim.

En la distribución de los pacientes por grupo de edad y tipo de tratamiento, se observa que en el grupo A el 86.4 % de los pacientes se concentró en el grupo de edad de 58-87 años, en tanto en el grupo B, el 31.8% de pacientes se concentró en el grupo de edad de 28 a 47 años, y un 63.7% en el de 58 a 87 . La presencia de personas de menor edad en el grupo B podría explicar una mejor respuesta al tratamiento, que en el grupo A. La distribución de los pacientes según sexo, presentó una distribución homogénea: 9 pacientes del sexo masculino y 13 del femenino (Tabla 1).

Tabla 1.- Distribución de pacientes por grupo de edad y tipo de tratamiento.

	<i>Grupo A</i>	<i>%</i>	<i>Grupo B</i>	<i>%</i>
<i>18 a 27 años</i>	0	0	0	0
<i>28 a 37 años</i>	0	0	3	13.6
<i>38 a 47 años</i>	1	4.5	4	18.2
<i>48 a 57 años</i>	2	9.1	1	4.5
<i>58 a 67 años</i>	8	36.4	6	27.3
<i>68 a 77 años</i>	7	31.8	4	18.2
<i>78 a 87 años</i>	4	18.2	4	18.2
<i>Total masculino</i>	9	40.9	9	40.9
<i>Total femenino</i>	13	59.1	13	59.1
<i>Total</i>	22	100	22	100

Fuente: Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE

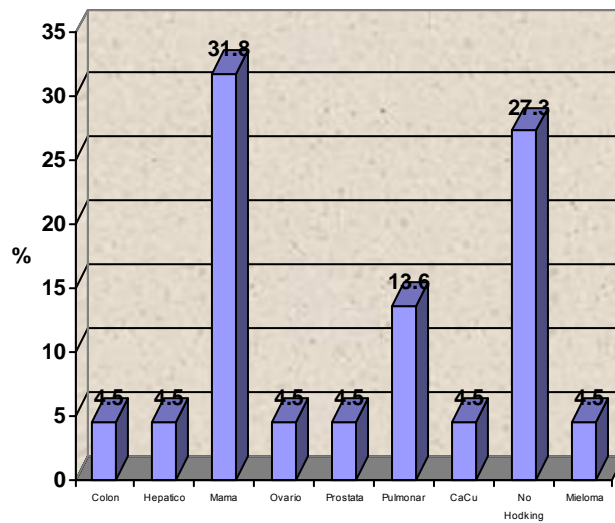
En el grupo A, los principales tipos de cáncer que se presentaron fueron el de mama con 7 pacientes (31.8%), seguido de Linfoma No Hodking con 6 pacientes (27.3%) y cáncer pulmonar con 3 pacientes que representaron el 13.6 % (Grafica 1). En el grupo B, de igual manera se presentó un predominio de cáncer de mama y Linfoma no Hodking con el mismo número y porcentaje que en el grupo A, seguidos de Linfoma de Hodking con 3 casos (13.6%) (Tabla 2, gráficas 1y 2).

Tabla 2. Tipo de cáncer por grupo de tratamiento.

	Grupo A	%	Grupo B	%
<i>Ca de colon</i>	1	4.5	1	4.5
<i>Ca hepático</i>	1	4.5	2	9.1
<i>Ca de mama</i>	7	31.8	7	31.8
<i>Ca de ovario</i>	1	4.5	0	0
<i>Ca de prostata</i>	1	4.5	0	0
<i>Ca pulmonar</i>	3	13.6	0	0
<i>CaCu</i>	1	4.5	0	0
<i>Linfoma No Hodking</i>	6	27.3	6	27.3
<i>Mieloma multiple</i>	1	4.5	1	4.5
<i>Ca biliar</i>	0	0	1	4.5
<i>Linfoma Hodking</i>	0	0	3	13.6
<i>Melanoma</i>	0	0	1	4.5
Total	22	100	22	100

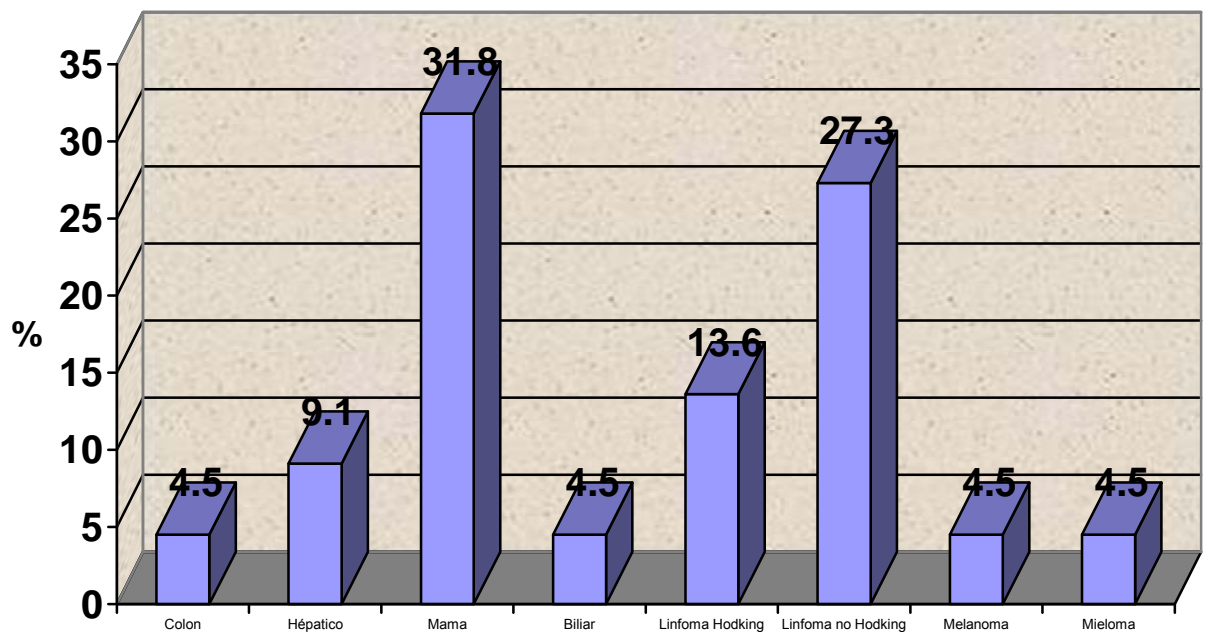
Fuente: Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Gráfica 1



Tipos de cáncer en el grupo A

Gráfica 2.



Tipos de Cáncer en el grupo B

Las principales complicaciones que dieron origen al proceso infeccioso en el grupo A, como primera causa fue el síndrome diarreico con 8 pacientes lo que corresponde (36.4%), seguida de NADIR con un 7 (31.8%) y como tercera

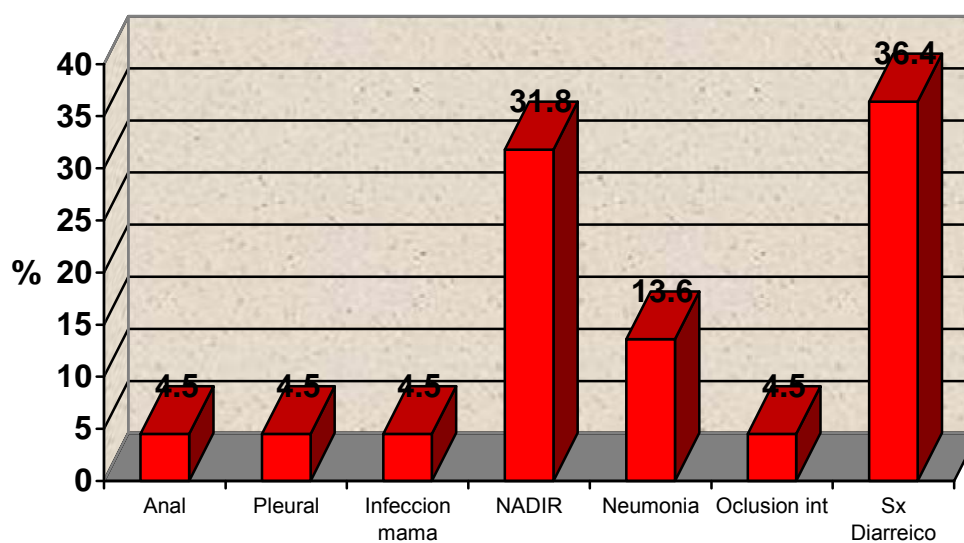
causa se encontró la neumonía con 3 pacientes con un (13.6%) (Grafica 3); en el grupo B, la primera causa fue NADIR con 8 pacientes, uno más que en el grupo A, síndrome diarreico con 7 pacientes (31.8%) y como tercera causa la neumonía con 5 pacientes (22.7%) (Grafica 4) (Tabla 3)

Tabla 3. Principales complicaciones por grupo de tratamiento.

	<i>Grupo A</i>	<i>%</i>	<i>Grupo B</i>	<i>%</i>
<i>Absceso anal</i>	1	4.5	0	0
<i>Derrame pleural</i>	1	4.5	1	4.5
<i>Infección de mama</i>	1	4.5	0	0
<i>NADIR</i>	7	31.8	8	36.4
<i>Neumonía</i>	3	13.6	5	22.7
<i>Oclusión intestinal</i>	1	4.5	1	4.5
<i>Sx diarreico</i>	8	36.4	7	31.8
<i>Total</i>	22	100	22	100

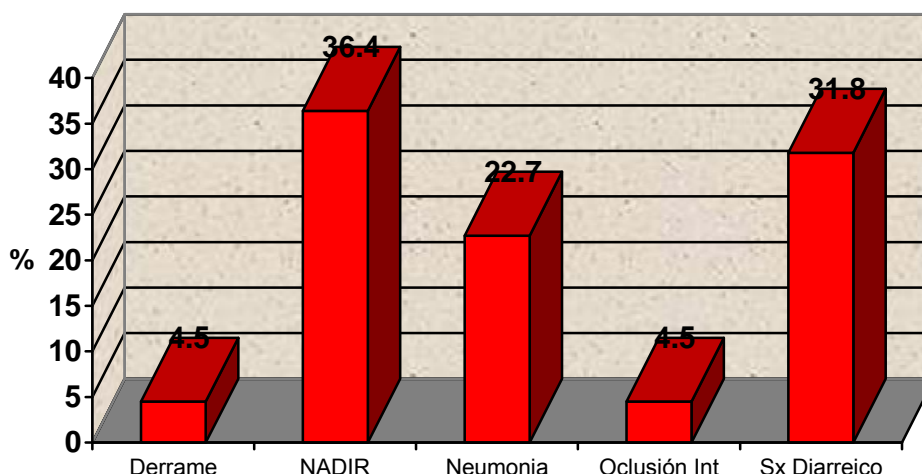
Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Grafica 3.



Complicaciones que originaron fiebre y neutropenia en el grupo A

Grafica 4.



Complicaciones que originaron fiebre y neutropenia en el grupo B

Para identificar si las diferencias de valores promedio de temperatura y neutrófilos en ambos grupos eran estadísticamente significativas, se calculó la media aritmética al inicio de tratamiento, siendo ésta de 38.5° C en el grupo A, y de 38.7° C en el grupo B. Se aplicó una *t* de Student para muestras independientes, obteniéndose un valor $p= 0.38$, lo que expresa que la diferencia de los promedios de temperatura de ambos grupos al inicio del tratamiento no fue estadísticamente significativa. Asimismo se aplicó una *t* de Student para muestras independientes a los promedios de temperatura al final del tratamiento, ambos fueron de 36° C, con un valor $p= 0.35$, lo que expresa que la diferencia de los promedios de temperatura al final del tratamiento no fue estadísticamente significativa. El mismo procedimiento estadístico se realizó al inicio del tratamiento al número de neutrófilos en ambos grupos; se obtuvo una media aritmética de 777.84 en el grupo A y de 914.19 en el grupo B, a las cuales se les aplicó una prueba *t* de Student para muestras independientes cuyo resultado fue una $p= 0.38$, lo que muestra que la diferencia de los promedios de neutrófilos al inicio de tratamiento en ambos grupos, no tuvo significancia estadística. La misma prueba se aplicó a los promedios obtenidos al final de tratamiento, obteniendo media aritmética de 9648.16 en el grupo A y de 11420.33 en el grupo B. Se aplicó una *t* de Student para muestras independientes, cuyo resultado fue una $p= 0.30$, con lo que se puede afirmar

que la diferencia de promedios de neutrófilos en ambos grupos al final del tratamiento no fue estadísticamente significativa. Los resultados obtenidos reafirman la similitud de respuesta a ambos tratamientos, lo que apoya la hipótesis planteada en este trabajo.

Para establecer la eficacia de cada tratamiento en sí mismo, se realizó una prueba de *t* de Student para muestras pareadas, en las variables temperatura y número de neutrófilos, antes y después del tratamiento, en cada uno de los grupos.

En ambos grupos se obtuvieron valores: $P=0.003$ para temperatura y $p=0.001$ para neutrófilos; estas diferencias significativas entre los promedios de antes y después del tratamiento en ambos grupos (A y B), en las dos variables, implica que ambos tratamientos fueron en sí mismos efectivos (Tabla 4).

Tabla 4.- Resultados en ambos grupos de estudio.

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Valor de p:</i>
<i>Temperatura al inicio de tratamiento</i>	Media 38.5°	Media 38.7°	P= 0.38
<i>Temperatura al final de tratamiento</i>	Media 36°	Media 36°	P= 0.35
<i>Valor de p antes y después</i>	P = 0.003	P=0.003	
<i>Neutrófilos al inicio de tratamiento</i>	Media 777.84	Media 914.19	P=0. 38
<i>Neutrófilos al final de tratamiento</i>	Media 9648.16	Media 11420.33	P= 0.30
<i>Valor de p antes y después</i>	p = 0.001	p = 0.001	

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

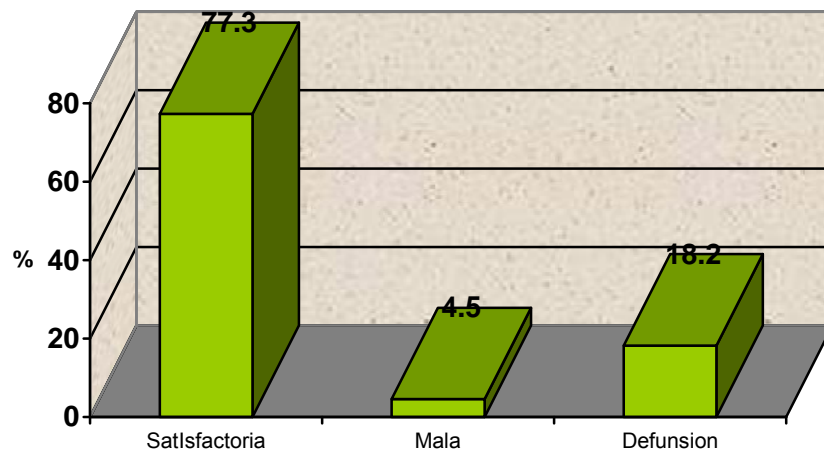
Respecto a las variables: nivel de respuesta al tratamiento y defunciones se observó en el grupo A una respuesta satisfactoria en 17 pacientes lo que corresponde al 77.3%, con un paciente que se observó mala respuesta al tratamiento con 4.5% así mismo se encontraron 4 defunciones con un 18.2% (Grafica 5), comparado con el grupo B donde se encontró una respuesta satisfactoria en 19 pacientes con un 86.4%, una mala respuesta en un paciente con 4.5% y dos defunciones con 9.1% (Grafica 6) (Tabla 5). En ellas se observa que en el grupo B se presentó una mayor proporción de pacientes (86.4%) que respondieron satisfactoriamente al tratamiento, en comparación con el grupo A, en el cual la proporción de pacientes que respondieron satisfactoriamente fue de 77.3%. Sin embargo, la prueba de hipótesis de diferencia de proporciones entre ambos grupos de tratamiento, mostró que la diferencia de proporciones de pacientes que respondieron satisfactoriamente al tratamiento en ambos grupos no fue estadísticamente significativa. De igual manera el resultado de la prueba de diferencia de proporciones (grupo A:18.2 vs 9.1 grupo B) en la variable defunciones, en ambos grupos de tratamiento, fue no significativa, lo que también refuerza la hipótesis de trabajo de este estudio: la efectividad de ambos tratamientos es similar (Grafica 7).

Tabla 5.- Tipo de respuesta por grupo de tratamiento.

	<i>Grupo A</i>	<i>%</i>	<i>Grupo B</i>	<i>%</i>	<i>Valor de p:</i>
<i>Respuesta Satisfactoria</i>	17	77.3	19	86.4	> 0.05
<i>Mala respuesta</i>	1	4.5	1	4.5	> 0.05
<i>Defunción</i>	4	18.2	2	9.1	> 0.05
<i>Total</i>	22	100	22	100	

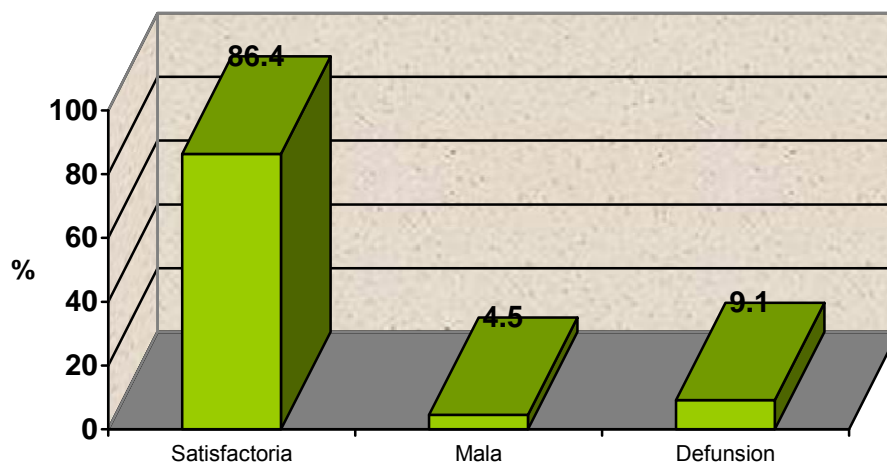
Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Grafica 5.



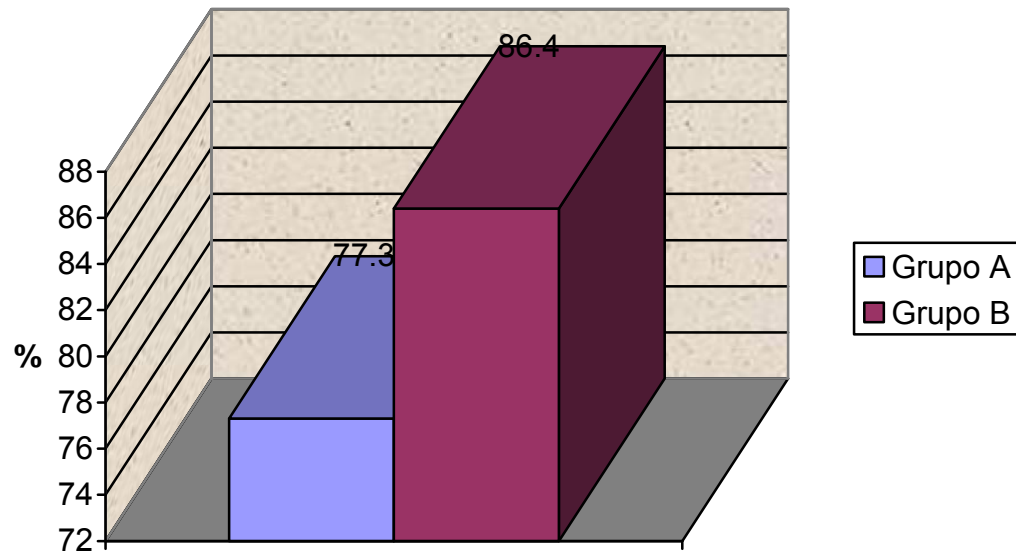
Nivel de respuesta al tratamiento en los pacientes del grupo A.

Grafica 6.



Nivel de respuesta al tratamiento en los pacientes del grupo B.

Grafica 7.



Porcentaje de respuesta satisfactoria en ambos grupos de tratamiento

Discusión.

La fiebre y neutropenia posquimioterapia se ha considerado actualmente un reto para los médicos en la sala de urgencias debido a que representa una verdadera urgencia. Actualmente el cáncer se considera la tercera causa de muerte en México; siendo las causas más comunes, la fiebre de origen indeterminado como primera causa, seguida de Sepsis y como tercer lugar la neumonía como lo menciona Tintinalli en su libro, pudiendo encontrar en nuestro estudio que efectivamente también en nuestro medio la fiebre de origen indeterminado ocupa el primer lugar acompañada del síndrome diarreico siendo este un nuevo foco infeccioso no reportado en la literatura con un predominio del 34.1% al igual que la fiebre de origen indeterminado siguiendo como tercera causa la neumonía (1).

Como lo menciona Williams en su artículo del 2009 el inicio de la monoterapia en las infecciones, en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas. Quien tuvo un encuentro casual con Ben de Pauw quien inicio la investigación clínica de fármacos para la fiebre y neutropenia, con Peter Donnelly, que estaba estudiando la ceftazidima en el Hospital Hammersmith en Londres así como combinaciones que incluyen aminoglucósidos. Estos estudios contribuyeron a la noción de la monoterapia empírica inicial (21).

Hamidah en su estudio de julio 2007 en el que evaluó la eficacia de cefepime en asociación con amikacina en el tratamiento empírico inicial de los neutropénicos febriles en un ensayo aleatorio prospectivo, desde enero de 2003 a diciembre 2003. El 18,4 % de los episodios fueron microbiológicamente documentadas las infecciones, el 24,3 % fueron clínicamente documentados, y el 57,3% de los episodios de fiebre inexplicable. El 54,4% de los episodios respondió a cefepime más amikacina, sin necesidad de modificar el tratamiento. Una mayor tasa de éxito (74,6 %) se observó en los episodios de fiebre inexplicable. En todos los casos de fiebre persistente, los antibióticos se han cambiado a carbapenem plazo de 72 horas y todos los pacientes

sobrevivieron. Un paciente murió a causa de shock séptico negativo dentro de las 24 horas del ingreso.

La intolerancia gastrointestinal leve ocurrió en tres pacientes. Este estudio sugiere que cefepime más amikacina presenta una eficacia satisfactoria y una buena tolerancia como terapia empírica inicial para los pacientes neutropénicos febriles. Comparando este estudio con el nuestro podemos observar que la terapia con ceftazidima que también es una cefalosporina en asociación con amikacina encontramos un éxito de 77.3%, así como no encontramos ninguna intolerancia al medicamento sin embargo también tuvimos 4 defunciones por sepsis en este grupo con un porcentaje de 18.2%, lo que nos refiere que la ceftazidima es mejor antibiótico que el cefepime como terapia empírica inicial para estos pacientes (23).

Levenga en su estudio de julio del 2007 sobre los factores de crecimiento hematopoyéticos tienen la capacidad de aumentar el ciclo de células hematopoyéticas y se utilizan para facilitar una mayor dosis de tratamientos intensos y disminuir las complicaciones relacionadas con el tratamiento. En general, estos estudios demostraron que el filgastrim reduce la duración de la neutropenia grave, pero no siempre sus complicaciones febriles, por lo tanto los resultados revelaron la reducción de hospitalización, la disminución en el uso de antibióticos terapéuticos, disminuyendo las infecciones o enfermedades relacionadas con la mortalidad y los efectos económicos. Lo cual se corrobora en nuestro estudio ya que en ambos grupos se utilizó con buenos resultados (27).

Yaldirim y cols en su estudio sobre la respuesta a la terapia antimicrobiana, evaluada por agentes etiológicos, el cual se midió mediante la duración de la fiebre, la neutropenia, la hospitalización y la mortalidad, la necesidad de antibióticos adicionales o fármacos antimicrobianos que fueron empleadas para el éxito del tratamiento entre los dos grupos. De los 87 episodios de neutropenia febril, que fueron evaluados para comparar, 46 pacientes y 41 pacientes fueron tratados con carbapenémicos (imipenem o meropenem). En general, la tasa de infección microbiológicamente documentadas fue de 21,9%, con *Staphylococcus epidermidis* como la causa más común de bacteriemia. La tasa

de modificación de tratamiento fue de 56,5% para terapia combinada y el 53,6% en el grupo de carbapenem sin diferencia estadística. No hubo mortalidad relacionada con la infección durante el período de estudio.

No hubo diferencia entre los dos regímenes para la duración de la fiebre, neutropenia y la hospitalización. La terapia combinada fue tan eficaz como monoterapia, carbapenem como un régimen empírico inicial en episodios de neutropenia febril de neoplasias hematológicas. Comparado con nuestro estudio donde se utilizó ceftazidima como monoterapia contra ceftazidima y amikacina encontramos que la monoterapia presenta un éxito de 86.4% contra un 77.3% sobre la terapia combinada también sin diferencia estadística, sin embargo en nuestro estudio no se pudo buscar el agente etiológico específico por lo que encontramos que nuestro esquema tiene mayor significancia estadística que los carbapenémicos (39).

Dutronc y Cols en su estudio de Manejo de 315 paciente con fiebre y neutropenia en un centro oncológico publicado en diciembre del 2008 presento un estudio retrospectivo realizado de 2001 a 2003, trescientos quince episodios de neutropenia febril después de la quimioterapia (66% para tumores sólidos) fueron analizados. En 279 episodios, no se le dio tratamiento con antibióticos antes de la admisión. Las manifestaciones clínicas o radiológicas se produjo en el 46%, infecciones microbiológicamente documentadas por hemocultivos en el 28% (Gram positivos: 42%; Gram negativas: 51%) y por punción en el 14% (Gram negativas: 58%). La duración de la fiebre era inferior a 7 días en el 88% y la neutropenia inferior 7 días en 80,8%. 79,7% de los episodios fueron tratados con terapia de uno de los tres antibióticos recomendados por el centro (ceftriaxona + tobramicina; ceftriaxona + ciprofloxacino, ceftriaxona + ofloxacina), 13,3% fueron tratados con una terapia de otro tipo; 7% no recibió tratamiento antibiótico. El 68,5% de los pacientes tratados con uno de los tres tratamientos con antibióticos, se convirtió en afebril, sin cambiar el protocolo de antibióticos. Los tres antibióticos recomendados por el centro (cefalosporina de tercera generación + aminoglucósidos o fluoroquinolonas) fueron eficaces y glucopéptidos no era necesario en el tratamiento de primera intención. Por lo que en nuestro estudio también se observo que la fiebre remitió al tercer día

para ambos grupos de tratamiento, así como la neutropenia mejoro antes de 7 días en el 77.3% para terapia combinada contra un 86.4% para la monoterapia lo cual demuestra que la monoterapia es mas efectiva que la terapia combinada como inicio empírico de tratamiento antibiótico para los pacientes que presentan fiebre y neutropenia posquimioterapia (42).

Conclusiones

La fiebre y neutropenia posquimioterapia debe iniciar tratamiento con un solo antibiótico ceftazidima ya que al ser una cefalosporina de amplio espectro cubre la mayoría de los patógenos que pueden ocasionar esta patología, así como siempre debe de ser acompañado de un factor estimulante de colonias como filgastrim, aún no encontrando foco infeccioso al inicio, así mismo es necesario el aislamiento del paciente y el poder determinar los neutrófilos totales ya que dependiendo de la cantidad de neutrófilos totales depende el pronostico del paciente aquellos que presentan neutrófilos totales mayores a 1000 tendrán un pronostico excelente y aquellos que presentan neutrófilos menores a 100 su pronostico de vida es malo a corto plazo aún con doble esquema antimicrobiano. La toma de la temperatura es de suma importancia ya que nos da un pronóstico sobre el paciente mucho antes que los resultados en la biométrica hemática.

Pudiendo observar que sería importante la profilaxis en estos pacientes ya que una de las principales causas de fiebre y neutropenia fue el síndrome diarreico por lo que sugerimos una mejor técnica de limpieza de manos tanto por los médicos y enfermeras a cargo del paciente como de sus familiares y de él mismo, con lo que disminuiríamos mas el número de padecimientos, así como el uso continuo de cubre bocas al estar en contacto con mas pacientes o familiares ya que otra causa importante de este padecimiento fue la neumonía.

Concluyendo que una vez aplicado ambos tratamientos a 22 pacientes por grupo pudimos observar que durante el estudio fallecieron 6 pacientes en

ambos grupos, sin observar ningún efecto secundario al tratamiento, en ambos tratamientos la fiebre desapareció al tercer día, también en los pacientes que presentaron leucocitos mayores a 1000 tuvieron una recuperación al tercer día en ambos tratamientos, así mismo los que tuvieron leucocitos menores a 100 murieron tal como se refiere en la bibliografía revisada.

Recomendaciones y sugerencias para trabajos futuros

Es importante el realizar un trabajo sobre los principales patógenos que hay en cada unidad médica con base en los cultivos realizados a los pacientes. Ello posibilitaría que identificáramos los gérmenes predominantes y en consecuencia elegir un antibiótico más específico.

También se recomienda hacer un estudio aplicando filgastrim a los pacientes desde el momento que se inicia la quimioterapia y vigilar si disminuye la presencia de fiebre y neutropenia posterior a ésta con lo que se podría normar el uso profiláctico de este medicamento.

Bibliografía

1. Tintinalli Judith, Gabor D Kelen, J.Stephan Stapczynski. **Medicina de Urgencias** Vol 2 Edición 6ta, P.P 1612-1613.
2. Schmitt, W. Lee B. y Swartz, M. “**Fiebre y Neutropenia; enfermedades infecciosas**”, P.P 577-573.
3. Langan Robert, MD, and Bordelon Paula, DO. **Inicial management of the febrile cancer patient with neutropenia**. Neutropenia.Vol. 29, NO 7, July 2007.
4. Moores Kevin . **Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced neutropenic fever**. American Society of Health-System Pharmacists.vol 64 Apr 1, 2007.
5. Chisholm Julia and Dommentt Rachel. **The evolution toward ambulatory and day-case management of febrile neutropenia**. Journal Compilation, British Journal of Hematology. 135, 3-16, 2006.
6. S Ritchie, S. Palmer and R. Ellis-Pegler. **Journal compilation. High-risk febrile neutropenia in Auckland 2003-2004: the influence of the microbiology laboratory on patient treatment and the use of pathogen-specific therapy**. Internal Medicine Journal. 2007 26-31.
7. E. Velasco, R. Byington, C. A. S Martins, M Schirmer, L. M. C. Dias, V. M. S. C. Goncalves. **Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections**. European Journal of Clical Microbiology & Infectious Diseases.2006. 25: 1-7.
8. Tjakiena Henriette Levenga and Johanna N. H. Timmer Bonte. **Review of the value of colony stimulating factor for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for hematological malignancies**. British Journal of Hematology. 2007. 138, 146-152.

9. L. Annemans, N. Van Overbeke, B. Standaert and S. Van Belle. **Estimating resource use and cost of prophylactic management of neutropenia with filgastrim.** *Jornal of Nursing Management.* 2005, 13, 265-274
10. Adi Eldar-Lissai, Leon E. Cosler, Eva Culakova, Gary H. Lyman. **Economic Analysis of Prophylactic in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy.** *Value In Health.* 2007.
11. A. R. Waladkani. **Pegfilgastrim: a recent advance in the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia.** *European Journal of Cancer care,* 2004,13,371-379.
12. Leon E. Cosler, Cisharan Sivasubramaniam. Olayemi Agboola, Jeffrey Crawford, David Dale, Gary H. Lyman. **Effect of Outpatient Treatment of Febrile Neutropenia on the Risk Threshold for the Use of CSF in patients with Cancer Treated with Chemotherapy.** *Value In Health.* Vol 8, Nember 1, 2005.
13. Khans, dhadda, fyfe d. & sundar. S. **Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumors.** *European Journal of Cancer Care.* 2007.
14. Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Eric J. Bow, Arthur E. Brown, Thierry Calandra, Ronald Feld, Philip A. Pizzo, Kenneth V. I, Rolston, Jerry L. Shenep, and Lowell S. Young. **2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agenmts in Neutropenic patients with Cancer.** *Clinical Infectious Diseases* 2005; 34:730-51.
15. M. P. Glauser, U. Brennscheildt, O. Cornely, A. Grigg, A. Figuera, C. Keyserling, U. Trostmann, L. Welling and K Tack. **Cinafloxacin monotherapy (CI-960) versus ceftazidima plus amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients.** *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2005. 8, 14-25.
16. Mendonça MA, Pereira AH, Silva SR, Mardegan MC, Murta EF, Tavares-Murta BM. **[Usefulness of the MASCC scale in the management of**

- neutropenic fever induced by chemotherapy in patients with solid neoplasm.]. Neutrophil count is not associated with infection episodes in breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy.** *ur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):184-90.
17. Hawkins J. Supportive care: managing febrile neutropenia. *Paediatr Nurs*. 2009 May;21(4):33-7.
18. Antoniadou A, Giamarellou H. **Fever of unknown origin in febrile leukopenia.** *nfect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):1055-90.
19. Doyle AM. **Prechemotherapy assessment of neutropenic risk.** *Oncology (Williston Park)*. 2006 Sep;20(10 Suppl Nurse Ed):32-9; discussion 39-40.
20. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Lyman GH. **Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice.** *J Natl Compr Canc Netw*. 2008 Feb;6(2):109-18.
21. Williams KJ. **The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Why monotherapy?** *J Antimicrob Chemother*. 2009 May;63 Suppl 1:i18-20.
22. Williams KJ. **The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Where do we go from here?** **Pizzo PA.** *J Antimicrob Chemother*. 2009 May;63 Suppl 1:i16-7.
23. Hamidah A, Lim YS, Zulkifli SZ, Zarina AL, Nordiah AJ, Jamal R. **Cefepime plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients.** *Singapore Med J*. 2007 Jul;48(7):615-9.
24. Williams KJ. **The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Why monotherapy?.** *J Antimicrob Chemother*. 2009 May;63 Suppl 1:i18-20.

25. Bustillo I, Kaley K, Saif MW. **Rash associated with the use of pegylated filgrastim in a patient with advanced pancreatic cancer.** *Cutan Ocul Toxicol.* 2009;28(4):181-4.
26. Borinstein SC, Pollard J, Winter L, Hawkins DS. **Pegfilgrastim for prevention of chemotherapy-associated neutropenia in pediatric patients with solid tumors.** *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Sep;53(3):375-8.
27. Levenga TH, Timmer-Bonte JN. **Review of the value of colony stimulating factors for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for haematological malignancies.** *Br J Haematol.* 2007 Jul;138(2):146-52.
28. Wedgwood A, Younes A. **Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin lymphoma.** *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007 Dec;8 Suppl 2:S63-6.
29. Bodey GP. **The changing face of febrile neutropenia—from monotherapy to moulds to mucositis. Fever and neutropenia: the early years.** *J Antimicrob Chemother.* 2009 May;63 Suppl 1:i3-13.
30. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. **Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences.** *Leuk Lymphoma.* 2008 Mar;49(3):495-501.
31. Hammond SP, Baden LR. **Antibiotic prophylaxis for patients with acute leukemia.** *Leuk Lymphoma.* 2008 Feb;49(2):183-93.
32. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, Raina V, Thulkar S. **Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes.** *Med Oncol.* 2009 Oct 15. [Epub ahead of print].
33. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. **Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes.** *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Jun;25(5):385-92.

34. Corey AL, Snyder S. **Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: a quality control measure in a new hospital.** J Pediatr Oncol Nurs. 2008 Jul-Aug;25(4):208-12. Epub 2008 Jun 6.
35. Hassan BA, Yusoff ZB, Othman SB. **Filgrastim and antibiotics treatment reduces neutropenia severity in solid cancer patients.** Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Oct-Dec;10(4):641-4.
36. Cloutier RL. **Neutropenic enterocolitis.** Emerg Med Clin North Am. 2009 Aug; 27(3):415-22.
37. Bow EJ. **Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes.** Semin Hematol. 2009 Jul;46(3):259-68.
38. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G. **Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology.** Eur J Cancer. 2009 Sep;45(14):2462-72. Epub 2009 May 23.
39. Yildirim I, Aytac S, Ceyhan M, Cetin M, Tuncer M, Cengiz AB, Secmeer G, Yetgin S. **Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies.** Pediatr Hematol Oncol. 2008 Jun;25(4):291-9.
40. Almyroudis NG, Segal BH. **Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients.** Curr Opin Infect Dis. 2009 Aug;22(4):385-93.
41. Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Shin WS. **Current antimicrobial usage for the management of neutropenic fever in Korea: a nationwide survey.** J Korean Med Sci. 2008 Dec;23(6):941-7. Epub 2008 Dec 24.

42. Dutronc H, Billhot M, Dupon M, Eghbali H, Donamaria C, Dauchy FA, Reiffers J. **[Management of 315 neutropenic febrile episodes in a cancer center]** Med Mal Infect. 2009 Jun;39(6):388-93. Epub 2008 Dec 4.
43. Hamidah A, Rizal AM, Nordiah AJ, Jamal R. **Piperacillin-tazobactam plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients.** Singapore Med J. 2008 Jan;49(1):26-30. Erratum in: Singapore Med J. 2008 Feb;49(2):179.
44. Pascoe J, Steven N. **Antibiotics for the prevention of febrile neutropenia.** Curr Opin Hematol. 2009 Jan;16(1):48-52.
45. Song X, Fowler R, Ruiz K, Hurley D, Barron RL. **Impact of neutropenic complications on short-term disability in patients with cancer receiving chemotherapy.** J Med Econ. 2009;12(2):154-63.
46. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, Handler JA, Trifilio SM, Parada JP, Yarnold PR, Bennett CL. **Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care.** Oncologist. 2007 Aug;12(8):1019-26.
47. Meckler G, Lindemulder **Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer.** merg Med Clin North Am. 2009 Aug;27(3):525-44.
48. Sung L, Johnston DL. **Approach to febrile neutropenia in the general paediatric setting.** Pediatr Child Health. 2007 Jan;12(1):19-21.
49. Poele EM, Tissing WJ, Kamps WA, de Bont ES. **Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn?.** Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Oct;72(1):45-55. Epub 2009 Feb 4.
50. Goodman and Gilman “Las bases farmacológicas de la terapéutica”. Novena edición VOL I –II. Mc Graw Hill.

Autorización de Tratamiento.

C. Director de Hospital Regional “ Lic. Adolfo López Mateos”

P R E S E N T E

El que suscribe:_____.

Persona Responsable del enfermo

Autoriza plenamente a los Médicos encargados de su atención en esta Unidad, para efectuar el tratamiento Médico para su enfermedad, explicándome ampliamente los beneficios y probables complicaciones de este así como para realizar las investigaciones que se encuentran indicadas para el diagnostico de su mal. Aceptando de antemano los riesgos que el uso de dichos medicamentos impliquen.

Nombre del estudio ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS TRATAMIENTOS EN PACIENTES POSQUIMIOTERAPIA QUE PRESENTAN NEUTROPENIA Y FIEBRE TRATADOS CON CEFTAZIDIMA, FILGASTRIM CONTRA CEFTAZIDIMA, AMIKACINA Y FILGASTRIM.

Riesgos esperados: Reacciones alérgicas a Medicamentos, Infecciones nosocomiales, enfermedad trombotica.

Beneficios Esperados: Mejoría en el estado de salud del paciente

México, D. F., a _____ de _____ del 2009

Firma del enfermo

Firma de familiar
Responsable

Firma del Medico Tratante

Testigo

Hoja de recolección de datos.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON FIEBRE Y NEUTROPENIA POSQUIMIOTERAPIA

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Número de Expediente: _____ Fecha: _____

Temperatura: _____, FC: _____, FR: _____, TA _____.

Diagnostico de Ingreso: _____

Tratamiento: _____

	1ER DIA	2DO DIA	3ER DIA	4TO DIA	5TO DIA	6TO DIA	7TO DIA
TEMPERATURA							

BIOMETRIA HEMATICA

	1ER DIA FECHA	2DO DIA FECHA	3ER DIA FECHA	7TO DIA FECHA
--	------------------	------------------	------------------	------------------

WBC				
HGB				
HTC				
MCV				
MCH				
MCHC				
RDW				
NEU				
LYM				
MON				
EOS				
BASO				

QUIMICA SANGUINEA

GLUCOSA	
BUN	
CREATININA	
NA	
K	
CL	

PACIENTE NÚMERO: _____